

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Verhalten des Elektrokardiogramms bei
mittels experimenteller Hämodialyse
induzierter Hypermagnesiämie an
mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Gerhard Kiel
aus Speyer

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555026_0006

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Verhalten des Elektrokardiogramms bei
mittels experimenteller Hämodialyse
induzierter Hypermagnesiämie an
mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und

6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Gerhard Kiel

aus Speyer

1981



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. H. Themann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Zunkley

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Losse

ZUSAMMENFASSUNG

Gerhard KIEL

VERHALTEN DES ELEKTROKARDIOGRAMMS BEI MITTELS EXPERIMENTELLER HÄMODIALYSE INDUZIERTER HYPERMAGNESIÄMIE AN MIT RESERPIN VORBEHANDELTEN KANINCHEN

Nach einwöchiger Vorbehandlung mit unterschiedlichen Reserpin-
dosen war an 25 Kaninchen mittels Hämodialyse eine Hyper-
magnesiämie induziert worden. Analysiert wurde das EKG-
Verhalten. Als Kontrolle dienten unvorbehandelte Tiere.
Darüberhinaus waren mögliche Reserpinwirkungen auf das
EKG zu untersuchen. Es zeigte sich, daß Magnesium und Reser-
pin auf Sinus- und AV-Knoten einen starken Wirkungssynergis-
mus entfalten: Sie wirken additiv negativ chronotrop und
dromotrop. Toxische Sinusbradyarrhythmien und AV-Blöcke
I. Grades treten magnesiumabhängig ab 11 mval/l auf, gehäuft
bei den Tieren mit der höchsten Reserpinbeladung. Häufig
waren über die Norm verbreiterte QRS-Komplexe zu sehen ohne
strenge Abhängigkeit vom Magnesiumspiegel. Das gehäufte Auf-
treten des seltenen "T-Alternans"-Phänomens bei Magnesium-
konzentrationen über 11 mval/l wird auf einen toxischen
Magnesiumeffekt auf die Repolarisationsphase des ventriku-
lären Aktionspotentials zurückgeführt bei durch Reserpin
herbeigeführter ventrikulärer Katecholaminentleerung.
Die bereits bekannten Reserpineffekte auf Sinusfrequenz und
AV-Überleitung werden bestätigt, darüberhinaus wird aber
eine deutliche Hemmung auf die ventrikuläre Reizleitung be-
schrieben, so daß beim Reserpin mit einem gleichmäßig hemmen-
den Effekt auf die Reizleitung in allen Abschnitten des
Herzens zu rechnen ist. Die Ursache eines bei der Hypermagne-
siämie regelmäßig beobachteten Abfalls des erythrozytären
Magnesiumgehaltes bleibt unbekannt, ein hypermagnesiämie-
initiiertes Effekt wird jedoch nicht ausgeschlossen. Mitge-
teilt wird die Beobachtung einer signifikanten Hypokaliämie
unter der Reserpinbehandlung.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung in die Problematik.....	2
2. Eigene Untersuchungen.....	5
2.1. Material.....	5
2.1.1. Versuchstiere.....	5
2.1.2. Geräte.....	5
2.1.3. Dialysat.....	5
2.2. Methode.....	8
2.2.1. Art und Dauer der medikamentösen Vorbehandlung.....	8
2.2.2. Versuchsablauf.....	9
2.2.3. Untersuchte Größen.....	12

3. Ergebnisse.....	13
3.1. Vorbemerkungen.....	13
3.2. Unbehandelte Tiere.....	16
3.2.1. Verhalten von Blutdruck, Atem- frequenz und Hämatokrit.....	16
3.2.2. Bilanzberechnungen.....	16
3.2.2.1. Gewichtsbilanzen.....	16
3.2.2.2. Flüssigkeitsbilanzen.....	16
3.2.2.3. Elektrolytbilanzen.....	16
3.2.3. Kationenverhalten in Serum und Erythrozyten.....	17
3.2.4. Verhalten der EKG-Parameter.....	26
3.3. Reserpin-behandelte Tiere.....	36
3.3.1. Ergebnisse der Vorbehandlung.....	36
3.3.1.1. Verhalten der Kationen in Serum und Erythrozyten.....	36
3.3.1.2. Verhalten der EKG-Parameter...	36
3.3.2. Verhalten von Blutdruck, Atem- frequenz und Hämatokrit.....	40
3.3.3. Bilanzberechnungen.....	42
3.3.3.1. Gewichtsbilanzen.....	42
3.3.3.2. Flüssigkeitsbilanzen.....	42
3.3.3.3. Elektrolytbilanzen.....	43
3.3.4. Kationenverhalten in Serum und Erythrozyten.....	44
3.3.5. Verhalten der EKG-Parameter.....	45

4. Aspekte zum Hypermagnesiämie-assoziierten EKG in der Klinik.....	63
5. Besprechung der Ergebnisse.....	69
5.1. Vorbemerkung.....	69
5.2. Einfluß der Reserpinbehandlung auf das EKG....	70
5.3. Einfluß der Hypermagnesiämie auf das EKG.....	78
5.4. Einfluß der Hypermagnesiämie auf die EKG Reserpin-vorbehandelter Tiere.....	85
5.4.1. Beeinflußung der Erregungsbildung.....	85
5.4.2. Beeinflußung der Erregungsleitung.....	87
5.4.3. Beeinflußung der Erregungsrück - bildung.....	94
5.4.4. Einfluß der Reserpindosis.....	99
5.5. Einfluß der Hypermagnesiämie auf das Kationenverhalten.....	102
5.6. Einfluß der Reserpinbehandlung auf das Kationenverhalten.....	107
6. Zusammenfassung.....	108
7. Literaturverzeichnis.....	111

1. Einführung in die Problematik

Im Verlauf der Niereninsuffizienz muß mit Elektrolytstörungen gerechnet werden, mit Recht in hohem Maße gefürchtet ist die Hyperkaliämie. Bekanntlich vermag Kalium die Erregungsbildung und Erregungsleitung des Herzens zu beeinträchtigen - bis hin zum Kammerstillstand. In den kritischen Phasen der Niereninsuffizienz, so vor allem in der oligurisch-anurischen Phase eines akuten Nierenversagens, sind daher eine konstante EKG-Überwachung und regelmäßige Serum-Kalium-Kontrollen zur Verhütung von Komplikationen Routine geworden.

Trotzdem schon lange bekannt ist, daß im Verlauf der akuten wie chronischen Niereninsuffizienz auch mit großer Regelmäßigkeit erhöhte Magnesiumwerte im Serum gefunden werden, und man auch weiß, daß - wie im Fall erhöhter Serum-Kalium-Werte - Komplikationen für das Herz möglich sind, ist die Hypermagnesiämie bei der klinischen Diskussion der Niereninsuffizienz nicht annähernd so prominent geworden wie die Hyperkaliämie. Ursache hierfür ist einmal das seltene Auftreten herzwirksamer hoher Konzentrationen, weiter die insgesamt zu unspezifischen EKG-Zeichen - anders als im Fall der Hyperkaliämie kann von einem typischen "Hypermagnesiämie-EKG" nicht gesprochen werden (in den vielen Fällen des gleichzeitigen Auftretens beider Elektrolytstörungen akzentuiert die Hypermagnesiämie

vielfach nur die EKG-Wirkungen der Hyperkaliämie (29) - zuletzt und vielleicht sogar ausschlaggebend, das lückenhafte Wissen vieler Kliniker über Magnesium insgesamt.

Aus der medizinischen Literatur lassen sich zahlreiche Beispiele magnesiumbedingter Komplikationen aufzählen. Da sich solche Fälle wegen des oft unerwarteten Auftretens nicht voraussehen lassen, wären häufigere Kontrollen auch des Serum-Magnesiums von Nutzen. Dem Ergebnis einer 1978 durchgeführten Umfrage zufolge (44) sind es aber noch zuwenig Krankenhäuser in der Bundesrepublik, die überhaupt Magnesiumbestimmungen durchführen. Die Magnesiumbestimmung gehört keineswegs zum Routine-Programm der klinisch-chemischen Laboratorien. Ihre Durchführung in deutschen Krankenhäusern scheint daran gebunden zu sein, ob sich ein Kliniker des betreffenden Hauses besonders für den Magnesium-Stoffwechsel interessiert.

Mit Blick auf die z.Z. noch undurchschaubaren Abhängigkeiten von zahlreichen anderen Faktoren bis zum Auftreten hypermagnesiämie-bedingter kardialer Komplikationen erscheinen Untersuchungen in dieser Richtung nicht nur von theoretischem Interesse. In dieser Arbeit soll unter der isolierten Voraussetzung eines durch exzessive Magnesiumpräsenz gestörten Elektrolythaushaltes experimentell die Frage beantwortet werden, ob eine Therapie

mit R e s e r p i n über die durch die Hyper-
magnesiämie bereits bekannten Wirkungen hinaus einen
zusätzlichen Einfluß auf Herzaktion bzw. EKG-Verhal-
ten auszuüben in der Lage ist. Diese Frage hat einen
besonderen klinischen Bezug, da bei vielen nieren-
insuffizienten Patienten die Behandlung eines hohen
Blutdruckes erforderlich ist, einen festen Platz in
der Hypertonietherapie aber nach wie vor das Reserpin
hat. Reserpin bewirkt eine langsame, sehr schonende
Blutdrucksenkung. Neben den bekannten Nebenwirkungen
(sedativer Effekt, Kongestion der Nasenschleimhäute,
Steigerung der Magensaftsekretion, Flüssigkeitsreten-
tion) hat es aber auch eine nachweislich bradykarde
Wirkung auf das Herz; ein Effekt, den man mit Erfolg
in der Behandlung paroxysmaler Sinustachykardien aus-
nutzt.

Die spezielle Reserpinwirkung auf das Herz und sein
häufiger Einsatz in der Behandlung niereninsuffizien-
ter Patienten mit einem in der Regel gestörten Elek-
trolyt-Haushalt ließen eine nähere Untersuchung des
EKG - Verhaltens unter diesen Bedingungen lohnend er-
scheinen. Sekundär war ein möglicher Reserpin-Einfluß
auf den Elektrolyt-Haushalt zu prüfen.

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Material

2.1.1. Versuchstiere

Für unsere Experimente verwandten wir gesunde weibliche Kaninchen einer Mischrasse. Ihr mittleres Gewicht betrug 3,340 kg. Während der Dauer der Unterbringung wurden die Kaninchen in einem klimatisierten und gleichmäßig belichteten Raum in Einzelkäfigen gehalten mit freiem Zugang zu Wasser und Mischfutter.

2.1.2. Geräte

Zur Durchführung unserer Experimente wurden Geräte, Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung ohne jede Änderung von den Arbeitsgruppen unter PIES (46) und LISON (34) übernommen, die zur Bearbeitung unterschiedlicher Fragestellungen zum Elektrolytverhalten unter Hämodialyse diese Methode und diesen Untersuchungsgang benutzten (vgl. auch 3.1.).

Es wurde der Dünnschichtplattendialysator nach RÖSKENBLECK und NIESEL (Fa. Eschweiler, Kiel) benutzt. Es handelt sich um ein Gerät mit einer zentralen Blutkammer, die durch zwei starke Cuprophanmembranen von zwei außen gelegenen Dialysatkammern getrennt ist. Aus Stabilitätsgründen und aus Gründen der Strömungsökonomie liegt der Membran innerhalb der Dialysatkammer

ein Nylonnetz an. Netze und Membranen werden durch 20 Schraubverschlüsse zwischen zwei Glasplatten (14 x 41,5 cm) fixiert.

Die wirksame Membranfläche des Dialysators beträgt 700 cm^2 , der Spaltraum 0,1 ml, das Füllvolumen 4 ml. Durch einen 1 mm weiten Metallnippel tritt das Blut in die Blutkammer ein, gegen Dialysatkammer und Umgebung abgedichtet. Der Blutaustritt erfolgt auf gleiche Weise an der gegenüberliegenden Schmalseite der zweiten Glasplatte. Als Pumpe diente eine Rollpumpe (Typ E, Fa. Eschweiler, Kiel) bei der sich Anpreßdruck und Drehzahl stufenlos regeln ließen.

Dialysat und Blut wurden über Silikonschläuche (Lumen $\varnothing 2 \text{ mm}$; Fa. Eschweiler, Kiel), die auf die Metallnippel der Platte aufgestülpt werden, unter Wirkung der Rollerpumpe zu- und abgeleitet.

Während der Versuche lief die Pumpe unter okklusivem Betrieb bei einer Drehzahl von 1-3 Skalenteilen, entsprechend einem Flow von ca. $150 - 300 \text{ mm}^3/\text{sec}$.

Eine in die Arteria carotis communis eingebundene keilförmige Teflonspitze (Lumen 1 mm und 2 mm) und ein U-förmiger Silikonschlauch ($\varnothing 2 \text{ mm}$; Hersteller für beiden: Fa. Extracorporeal Medical Specialities, Pennsylvania, USA) stellten die Verbindung zwischen dem Blutkreislauf des Tieres und dem Schlauchsystem im arteriellen Schenkel her, der Kreislauf wurde im venösen Schenkel durch eine in die Ohrvene fixierte Venofix-Kanüle

(Fa. Braun, Melsungen) geschlossen. Der Zustrom des Dialysats erfolgte über das Schaluchsystem aus einem 2 Liter fassenden Vorratsgefäß; da eine Rezirkulation nicht stattfand, wurde der Abstrom über kleinlumige Silikonschläuche in getrennten Gefäßen aufgefangen. Durch Einbringen einiger Schlauchwindungen in ein 40°C temperiertes Wasserbad wurde das Dialysat vorgewärmt. Die konstante Temperatur des Wasserbades wurde durch einen thermostatgeregelten Heizer gewährleistet. Zur EKG - Aufzeichnung stand uns der Mehrkanalschreiber Mingograph 1600 (Fa. Elema-Schönender, Schweden) zur Verfügung. Zur Ableitung der Herzströme waren nach dem Prinzip von Einthoven Stichelelektroden in die distale Extremitätenmuskulatur eingebracht worden. Um eine Auskühlung des Versuchstieres unter der Operation und der Dialyse zu verhindern, wurde ein heizbarer OP - Tisch benutzt.

Natrium-, und Kaliumkonzentrationen in den Blut-, und Dialysatproben wurden mittels Flammenphotometer (Typ 243 der Fa. Instrumentation Laboratory), die Magnesiumkonzentrationen mittels Atomabsorptionsspektrometer (Typ 300 der Fa. Perkin - Elmer) bestimmt.

2.1.3. Dialysat

Das Dialysat war von uns selbst handgemischt worden. Es wies folgende Elektrolytkonzentrationen auf:

Mg^{++} : 20 mval/l ; K^{+} : 3,2 mval/l ; Na^{+} : 140 mval/l
 Ca^{++} : 2,5 mval/l ; Cl^{-} : 106 mval/l ;
Acetat : 80 mval/l ; Glucose : 100 mg/l

2.2. Methode

2.2.1. Art und Dauer der medikamentösen Vorbehandlung

Vor der Reserpinbehandlung wurde den Tieren eine Blutprobe abgenommen, um Magnesium-, Kalium-, und Natriumkonzentrationen in Serum und Erythrozyten zu bestimmen. An mindestens sieben, aber höchstens neun Tagen vor dem Dialystermin erhielten die Tiere anschließend jeden Tag eine festgelegte, konstante Dosis Reserpin intramuskulär verabreicht. Am Tag der Dialyse selbst erhielten sie kein Reserpin mehr. Als Reserpinpräparat benutzten wir das Serpasil^R als Injektionslösung.

Bei der Dosiswahl orientierten wir uns an den in der Humanmedizin gebräuchlichen Dosierungen. Dort sind in der Hypertonietherapie als Erhaltungsdosis 0,25 mg üblich. Aus diesem Dosisbereich wählten wir auch die für unsere Kaninchen bestimmten Dosen, nämlich 0,1 mg, 0,2 mg und 0,4 mg. Bezogen auf das viel geringere Körpergewicht der Kaninchen sind sie Dosen, die im Mittel 8,4 fach, 16,8 fach und 33,6 fach höher liegen als die in der Humanmedizin übliche Dosis von 0,25 mg. Selbst

in diesen hohen Dosierungen schienen die Kaninchen das Reserpin gut zu vertragen (nur ein Tier verendete unter der Therapie, das entspricht 4%). Wir sahen - außer Nasenverstopfungen und Diarrhoen - keine bedrohlichen Nebenwirkungen.

Die erste Versuchsreihe bestand aus fünf Tieren. Sie hatten 0,1 mg/d Reserpin vor der Dialyse erhalten. Zwei weitere Versuchsreihen, aus jeweils zehn Tieren bestehend, erhielten 0,2 mg/d bzw. 0,4 mg/d Reserpin. Nach der Vorbehandlung mit Reserpin waren alle Tiere gegen ein Dialysat mit einem Magnesiumgehalt von 20 mval/l dialysiert worden. Die Gruppenbezeichnung erfolgt nach ansteigender Dosierung: Gruppe I umfaßt alle Tiere mit 0,1 mg/d, Gruppe II die mit 0,2 mg/d, zuletzt Gruppe III die mit 0,4 mg/d.

2.2.2. Versuchsablauf

Vor jedem Versuch wurde der Dialysator zerlegt und die Membranen ausgetauscht. Bei der Montage wurde darauf geachtet, daß die Strömungsrichtung des Dialysators gegenüber dem Blut in einer Dialysatkammer nach dem Gegenstromprinzip, in der zweiten nach dem Gleichstromverfahren erfolgte. Blutkammern und zugehöriges Schlauchsystem wurden vor jedem Versuch mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, Dialysatkammer und zugehöriges Schlauchsystem mit Dialysat.

Nach dem Wiegen erfolgte die Narkose des Versuchstieres. Wir verwandten Pentobarbital - Natrium (Nembutal^R) i.p. in einer Dosierung von ca. 45 mg/kg Körpergewicht. Die Wirkung trat durchschnittlich nach 30 bis 60 Minuten ein. Nach Lagerung des Versuchstieres auf den OP-Tisch wurde die A. carotis communis unter Schonung des N. vagus vorsichtig freigelegt. Kranialwärts wurde sie mit einem Seidenfaden in Doppeltour unterbunden, kaudalwärts wurde die Blutzirkulation mit einer silikonüberzogenen Dieffenbachklemme unterbunden. Zwischen beiden Blockadestellungen wurde die A. carotis communis eröffnet, die Teflonspitze ca. 5 mm eingeführt und mit zwei Seidenfadenknoten in dieser Lage fixiert. Vor dem Anschluß an den extracorporalen Kreislauf wurden über den venösen Zugang an der Ohrvene 5000 - 7000 I.E. Heparin = 1 - 1,4 ml Liquemin^R injiziert. Anschließend wurde die erste Blutprobe sowie eine Dialysatprobe entnommen. Daraufhin wurde die Verbindung zwischen Tierkreislauf und Dialysatorsystem hergestellt. Nach Anlegen der Stichelelektroden wurde das erste EKG bei 25, 100 und 250 mm/sec Schreibgeschwindigkeit abgenommen. Durch eine wandernde Luftblase wurde nach Einschalten der Pumpe die Strömungsgeschwindigkeit im arteriellen Schenkel des Schlauchsystems festgestellt. Jeweils nach 60, 90 und 120 Minuten wurde die Dialyse gestoppt, ein EKG aufgezeichnet und dann eine Blutprobe entnommen. Blutdruck und Atemfrequenz wurden regelmäßig

zu diesem Zeitpunkt gemessen. Nach Beendigung des Versuches wurde die A. carotis communis auch nach Kaudal mittels Seidenfäden abgebunden und die OP - Wunde verschlossen.

Zum Schluß wurde das Tier gewogen. Nach Bestimmung der Dialysatmengen beider Sammelgefäße wurde ihnen je eine Probe zur Elektrolytmessung entnommen.

Die für die genaue Analyse wichtige Auftrennung von Serum und Erythrozyten wurde maximal 45 Minuten nach Entnahme der Blutprobe durchgeführt. Aus dem Vollblut wurde nach der Mikrokapillarmethode der Hämatokrit ermittelt, ein Teil der Probe wurde zur Bestimmung des Vollblutmagnesiums abgetrennt und kaltgestellt. Der Rest der Probe wurde bei 3000 U/min 10 Minuten zentrifugiert, das Plasma abgesaugt und kaltgestellt.

Im weiteren wurde das Sediment zweimal mit ca. 10ml $MgCl_2$ (23 g/l) versetzt, 5 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, der Überstand jeweils danach abgesaugt und verworfen. Das entstandene Konzentrat wurde kaltgestellt. Am folgenden Tag wurden in Plasma, Erythrozytenkonzentrat und in den Dialysatproben die Natrium- und Kaliumkonzentrationen mittels Flammenphotometer bestimmt.

Die Magnesiumkonzentration aus Plasma, Vollblut und Dialysat wurde atomabsorptionsspektrometrisch bestimmt, die Magnesiumkonzentration in den Erythrozyten mittels Hämatokrit errechnet (vgl. Hinweise bei WESSELS, 79).

2.2.3. Untersuchte Größen

Aus den nach 60, 90 und 120 Minuten gewonnenen Blutproben wurden die Konzentrationen von Magnesium, Kalium und Natrium bestimmt.

Die Konzentrationen der gleichen Elemente wurde in den zu Versuchsbeginn und nach Versuchsende entnommenen Dialysatproben ermittelt.

Bei der Auswertung wurde das Volumen des hinter der Platte vorgefundenen Dialysats mit der Differenz der Elektrolytkonzentrationen im Dialysat vor und nach dem Versuch multipliziert. Diese Art der Bilanzrechnung berücksichtigt, daß Flüssigkeitsverschiebungen durch Ultrafiltration zustande gekommen waren und bilanziert nur den Anteil der Gesamtelektrolytkonzentration der diffusionsbedingt war.

Nach jeweils 60, 90 und 120 Minuten wurden ferner registriert:

1. Die EKG - Ableitung nach Einthoven
2. Der mittlere Blutdruck
3. Die Atemfrequenz

3. Ergebnisse

3.1. Vorbemerkungen

Die Daten zu den Ergebnissen des Abschnittes "Unbehandelte Tiere" (3.2.) entstammen einer früheren Untersuchung von LISON, KNOLL, AHLBRAND und ZUMKLEY (34), die in mehreren Versuchsreihen Kaninchen gegen wechselnde Magnesiumkonzentrationen dialysierten. Die Versuchsprotokolle aller zehn Tiere ihrer Hypermagnesiämie-Reihe waren uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden. Sie dienen uns als ideales Kontrollkollektiv, da sie ja unter gleichen Bedingungen, an denselben Geräten gegen ein Dialysat gleicher Zusammensetzung dialysiert worden waren. Sie hatten lediglich vorher kein Reserpin erhalten.

Zu den Dialysen: Alle zehn Tiere der Kontrollgruppe und alle fünf Tiere der Gruppe I hatten die zweistündige Dialyse überstanden. In Gruppe II und Gruppe III mußten zwei bzw. drei Versuche vorzeitig abgebrochen werden wegen Atemstillstands der Versuchstiere. In Gruppe II nach 106 Minuten und 110 Minuten, in Gruppe III zweimal nach 100 Minuten und einmal nach 105 Minuten.

Die jeweils zu diesen Zeitpunkten erhobenen Blutprobenwerte und EKG - Daten wurden in der Statistik den 120 Minuten - Werten subsumiert.

Zu den Ergebnissen aus Abschnitt 3.3.1.2: Wir waren sehr daran interessiert, einen möglichen Einfluß des Reserpins auf das EKG nachweisen oder ausschließen zu können. Leider war es uns aber aus methodischen Gründen nicht möglich, ein EKG vor Beginn der Reserpintherapie abzuleiten, um so die reserpinisierten Tiere als ihre eigene Kontrollgruppe benutzen zu können. Dies wäre fraglos eine statistische Verstärkung gewesen im Vergleich zur verwirklichten Lösung, der Gegenüberstellung der EKG-Parameter zweier unabhängiger Kollektive, nämlich der reserpinbehandelten Tiere einerseits und der unbehandelten Tiere andererseits. Wir meinen aber trotzdem durch die Auswahl repräsentativer Stichproben der Grundgesamtheiten das Problem befriedigend gelöst zu haben. Gegeneinander getestet wurden jeweils die EKG, die unmittelbar vor Beginn der Dialyse abgeleitet worden waren, da zu diesem Zeitpunkt alle Tiere identischen Einflüssen unterlagen.

Zu den Abbildungen:

In den Säulendiagrammen sind die einzelnen Versuchsserien durch unterschiedliche Schattierungen ausgewiesen. Die weißen Säulen repräsentieren die Ergebnisse der Kontrollgruppe, die helle Tönung entsprechen denen

der Gruppe I, die mittleren denen von Gruppe II und die dunkle Tönung steht für die Resultate der Gruppe III. Die Länge der Säulen entspricht dem Umfang der Standardabweichungen rechts und links des Mittelwertes.

In den Wolkendiagrammen werden folgende Symbole benutzt:

- Unbehandelte Tiere
- Gruppe I
- ▲ Gruppe II
- Gruppe III

3.2. Unbehandelte Tiere

3.2.1. Verhalten von Blutdruck, Atemfrequenz und Hämatokrit

Der mittlere Blutdruck fiel bei der Dialyse von durchschnittlich 130 mm Hg auf 50 mm Hg, die Atemfrequenz von 65 Atemzüge/min auf 60 Atemzüge/min, der Hämatokrit von im Mittel 38,4 % auf 31,1 %.

3.2.2. Bilanzberechnungen

3.2.2.1. Gewichtsbilanzen

Bei einem Ausgangsgewicht von durchschnittlich 4,00 kg verloren die Tiere im Verlauf der zweistündigen Dialyse im Mittel 0,122 kg, das sind 3,1 %.

3.2.2.2. Flüssigkeitsbilanzen

In fünf der zehn Versuche führte die Dialyse zu einem durchschnittlichen Ansteigen des Dialysatvolumens um 59 ml - im Mittel von 1307 ml zu Beginn der Dialyse auf 1366 ml am Ende. In drei Fällen war die Flüssigkeitsbilanz ausgeglichen, in zwei Fällen kam es zu einem Absinken des Volumens von durchschnittlich 1482 ml auf 1230 ml, d.h. um 252 ml.

3.2.2.3. Elektrolytbilanzen

Bei den folgenden Zahlenangaben handelt es sich jeweils um die Mittelwerte. Unter der zweistündigen Dialyse fiel die Magnesiumkonzentration im Dialysat

um 4,1 mval/l ab.

Die effektive Magnesiumzufuhr betrug 5,45 mval. Dies entspricht etwa dem 12 fachen Magnesiumgehalt des Plasmas verglichen mit dem Wert vor Beginn der Dialyse oder 1,36 mval/kg Körpergewicht.

Die Kaliumkonzentration im Dialysat war um 0,09 mval/l angestiegen, was einen effektiven Kaliumverlust der Tiere von 0,13 mval bedeutet. Diese Veränderung erwies sich als schwach signifikant ($p < 0,05$).

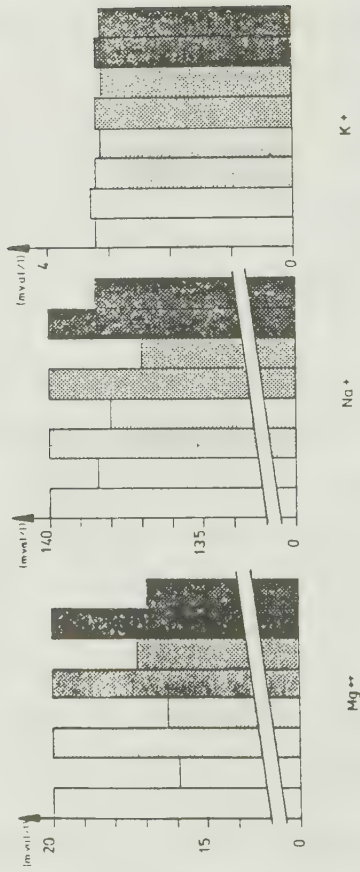
Die Natriumkonzentration war um 1,6 mval/l abgefallen, entsprechend einer Zufuhr von 2,29 mval Natrium (vgl. Abb. 1).

3.2.3. Kationenverhalten in Serum und Erythrozyten

Der Plasma-Magnesiumspiegel war unter der zweistündigen Dialyse von 2,23 mval/l auf 7,8 mval/l im Mittel angestiegen. Nach dem Vorzeichentest betrug das Signifikanzniveau $p < 0,01$. Demgegenüber fiel - gleichfalls signifikant ($p < 0,01$) - der erythrozytäre Magnesiumspiegel von 8,05 mval/l auf 4,30 mval/l. Schwache Signifikanz ($p < 0,05$) zeigte auch der Rückgang des Plasma-Natriumspiegels, der intrazelluläre Natriumspiegel war geringsfügig angestiegen (ohne Signifikanz). Keine statistische Signifikanzen zeigten die extra- und intrazellulären Kaliumveränderungen (s. Tabelle 1 , vgl. auch die Abb. 2-7).

Abb. 1

Kationenkonzentrationen im Dialysat vor und hinter der Dialyseplatte

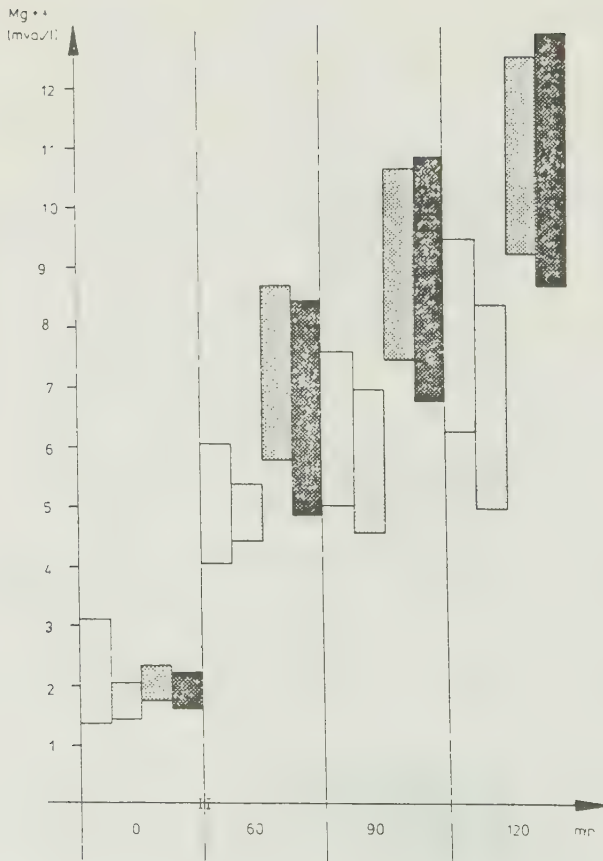


Tab. 1

Elektrolyt- Werte (mval/l)	Z e i t (min.)			
	0	60	90	120
Mg_{extra}^{++}	2,23 $\pm$ 0,87	4,98 $\pm$ 1,00	6,26 $\pm$ 1,27	7,80 $\pm$ 1,67
Mg_{intra}^{++}	8,05 $\pm$ 0,76	7,23 $\pm$ 1,68	5,98 $\pm$ 1,53	4,30 $\pm$ 1,79
K_{extra}^{+}	3,23 $\pm$ 0,60	3,24 $\pm$ 0,28	3,52 $\pm$ 0,46	4,85 $\pm$ 1,52
K_{intra}^{+}	103,5 $\pm$ 3,0	103,0 $\pm$ 3,0	101,0 $\pm$ 4,0	101,0 $\pm$ 5,0
Na_{extra}^{+}	137,0 $\pm$ 4,0	131,0 $\pm$ 4,0	130,0 $\pm$ 5,0	127,5 $\pm$ 5,5
Na_{intra}^{+}	11,04 $\pm$ 3,24	11,34 $\pm$ 3,05	11,57 $\pm$ 3,10	11,45 $\pm$ 2,78

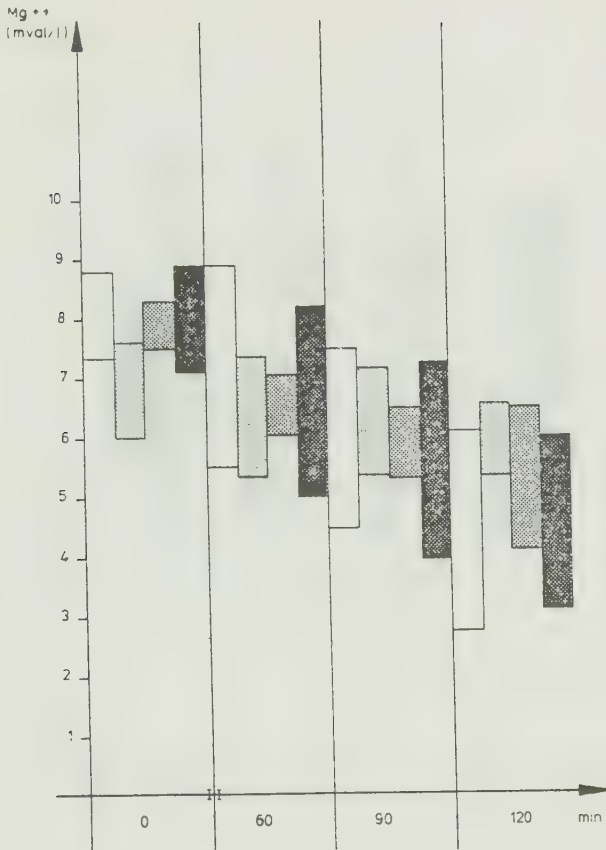
Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrolyt-
konzentrationen in Plasma und Erythrozyten bei experi-
menteller Hypermagnesiämie unvorbehandelter Tiere
(Kontrollgruppe)

Abb. 2



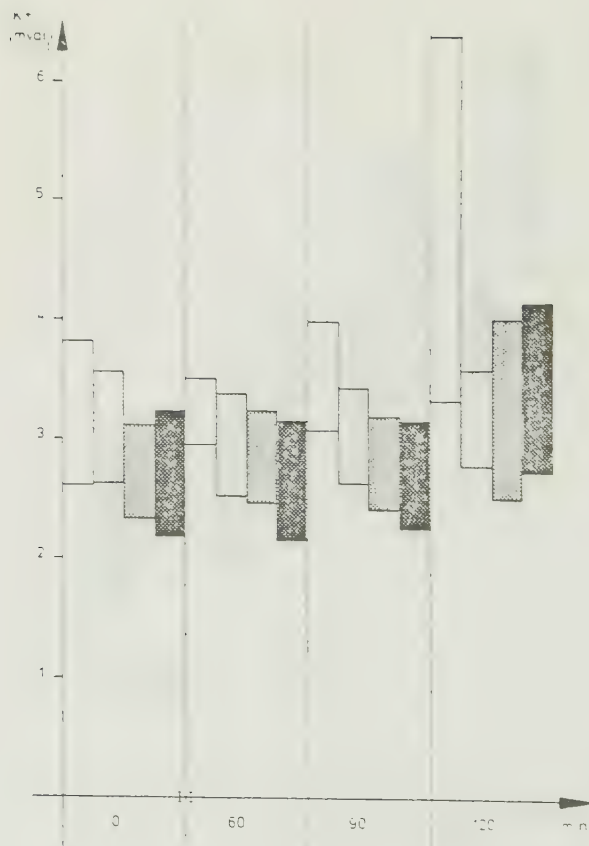
. Verhalten des Serum-Magnesiums

Abb. 3



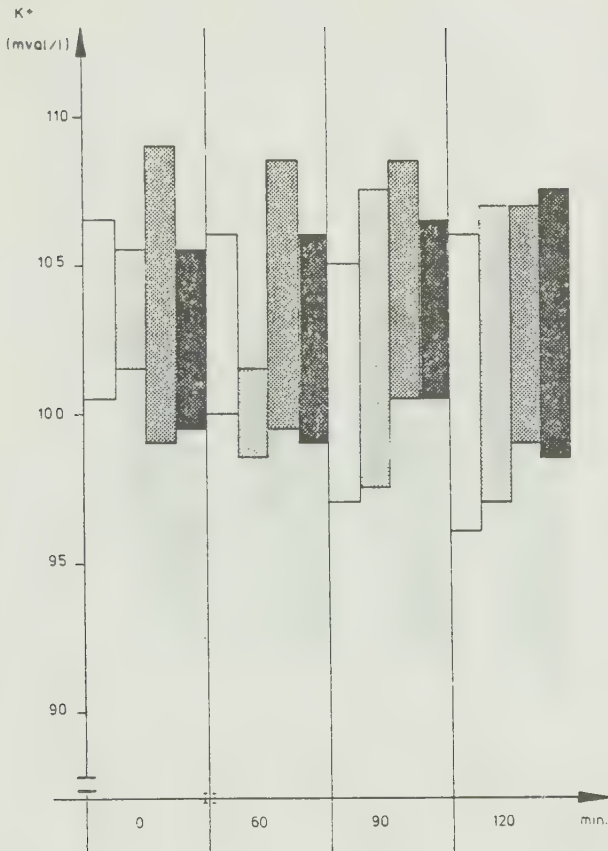
Verhalten des intraerythrozytären Magnesiums

Abb. 4



Verhalten des Serum-Kaliums

Abb. 5



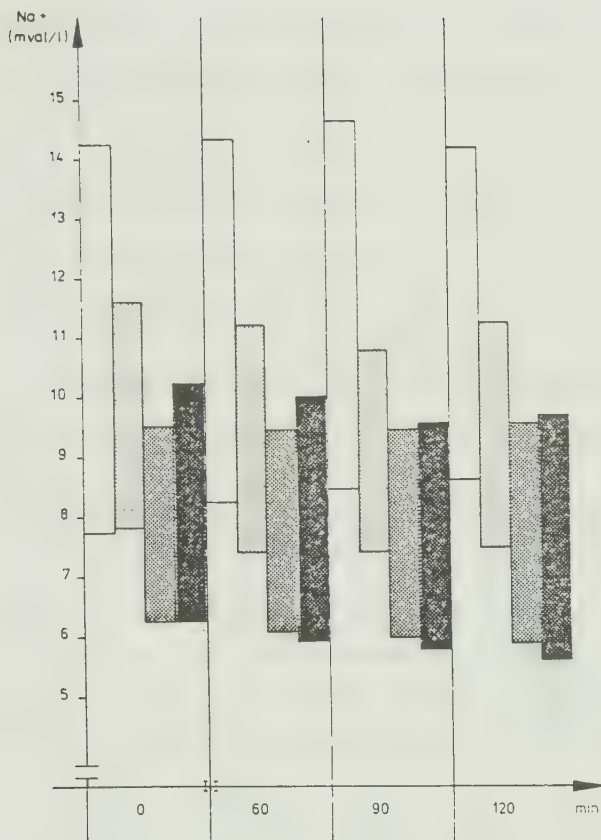
Verhalten des intraerythrozytären Kaliums

Abb. 6



Verhalten des Serum-Natriums

Abb. 7



Verhalten des intraerythrozytären Natriums

3.2.4. Verhalten der EKG - Parameter :

Auffälligste EKG - Änderung war der Rückgang der Herzfrequenz um 15 % von im Mittel 299 Schlägen/min auf 253 Schläge/min ; er war hochsignifikant ($p < 0,001$). Frequenz und QT - Zeiten sind bekanntermaßen negativ miteinander korreliert, infolgedessen konnten wir für die Zunahme der QT - Zeiten eine gleich starke Signifikanz herleiten ($p < 0,001$). Beide Größen korrelieren signifikant mit der Serum - Magnesiumkonzentration ($p < 0,05$). (vgl. Abb. 8 - 11).

Zur Aufdeckung einer pathologischen Verkürzung oder Verlängerung der QT - Zeiten wurde in Berücksichtigung der Frequenzabhängigkeit der Sollwert des QT - Intervalls für die jeweilige Herzfrequenz ermittelt. Wir benutzten die Formel von SPÖRRI (61):

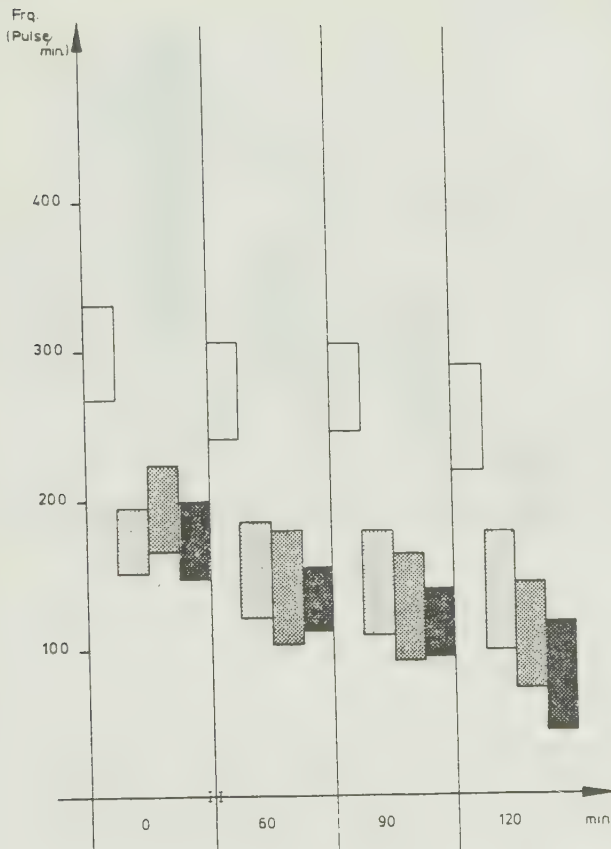
$$\log QT = -0,340 + 0,909 \times \log RR \pm 0,02 \text{ sek}$$

Das so errechnete Normintervall ist in Abb. 12 eingetragen. Wie daraus hervorgeht, liegen ca. 40 % der Werte oberhalb dieses Bereiches, sind also effektiv verlängert.

Als signifikant verändert erwies sich auch die Abflachung der T - Amplituden von 0,18 mV auf 0,13 mV. Eine Abhängigkeit vom Serum - Magnesiumspiegel besteht aber nicht.

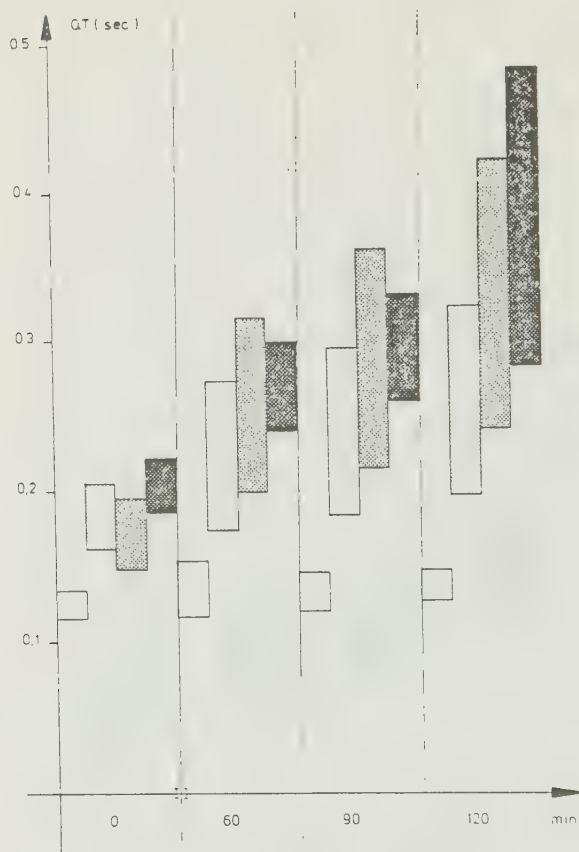
Gleichfalls Signifikanz wies die geringe Verlängerung

Abb. 8



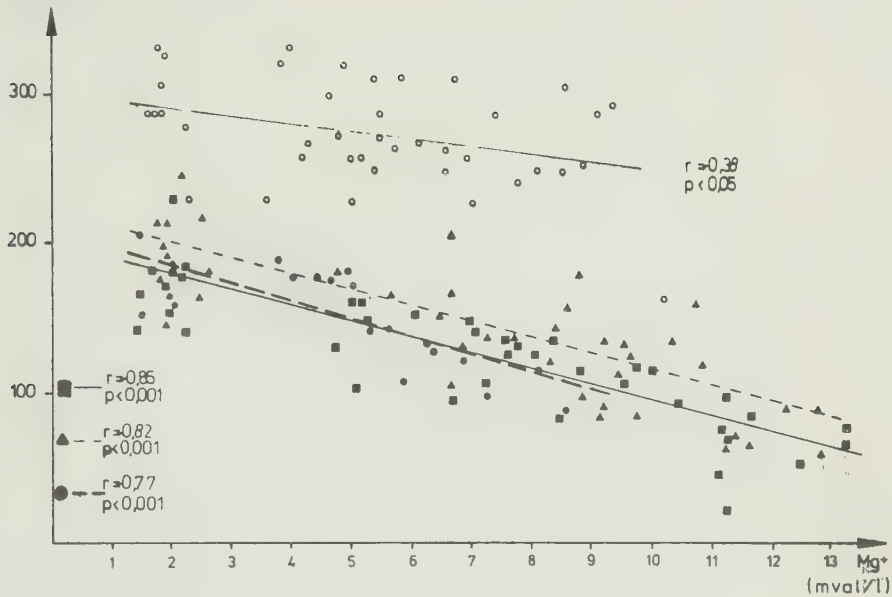
Frequenzverhalten

Abb. 9



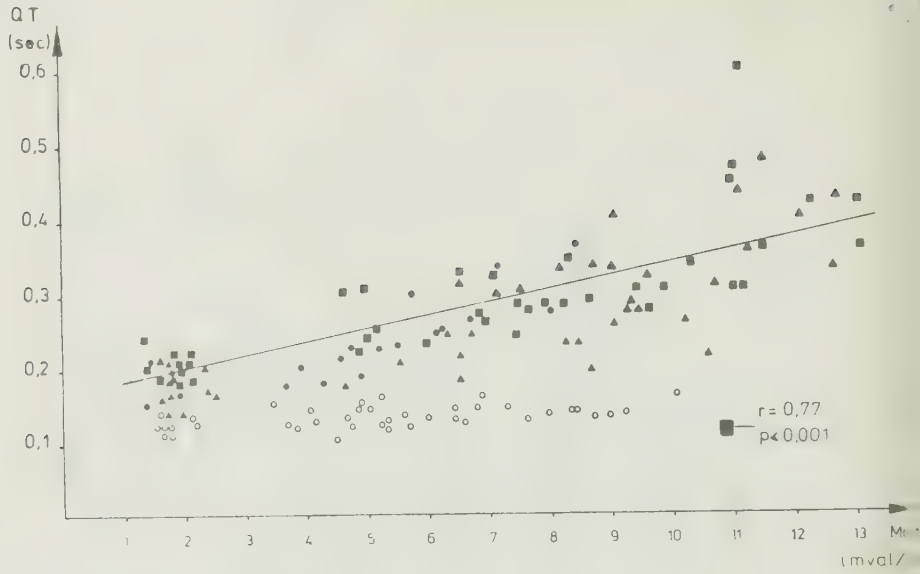
QT - Verhalten

Frequenz
(Schläge/min)



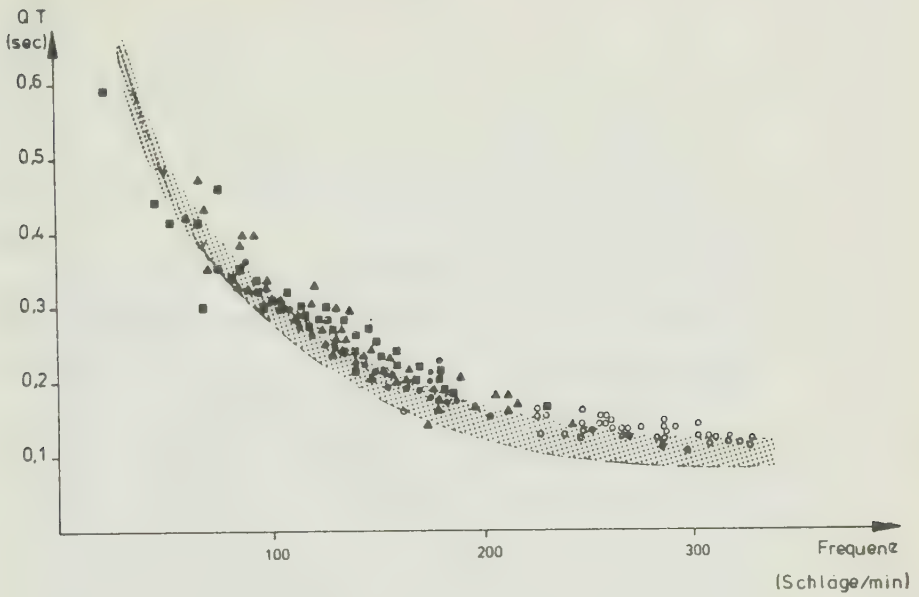
Beziehungen der Frequenzen zum Serum - Magnesiumspiegel

Abb. 11



Beziehungen der QT-Zeiten zum Serum-Magnesiumspiegel

Abb. 12

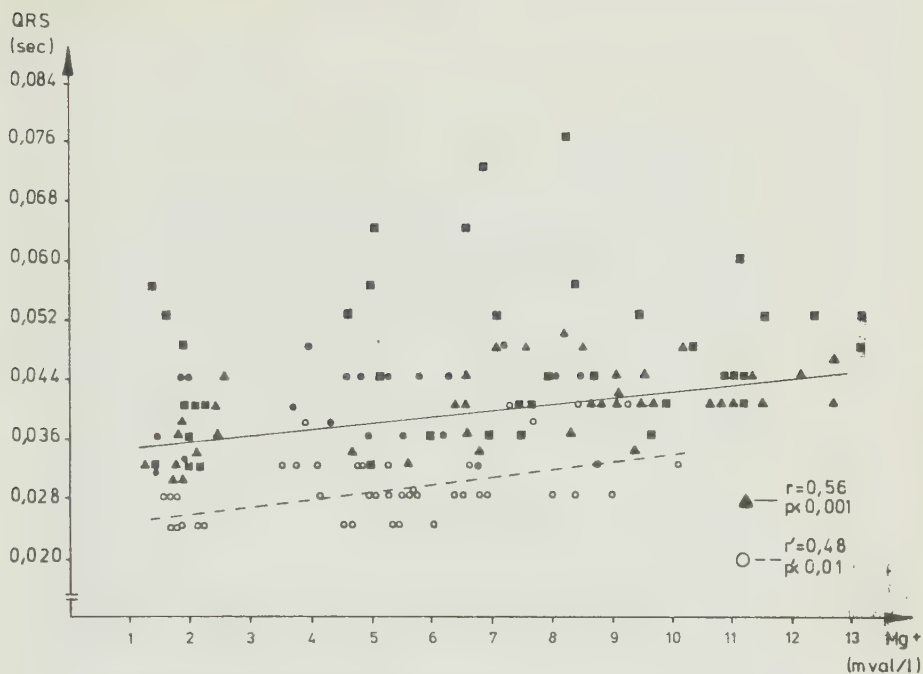


Beziehungen der QT-Zeiten zur Herzfrequenz mit
der Angabe des Norm-Intervalls nach SPÖRRI (61)

der QRS - Dauer auf (von 0,027 auf 0,030 sek, $p < 0,05$). Die Mittelwerte geben es nur schlecht wieder, aber die QRS - Dauer ist eng mit dem Serum - Magnesium korreliert ($p < 0,01$; vgl. Abb. 13).

Eine gleichzeitige Hemmung der atrioventrikulären Überleitungszeiten fand nicht statt; bemerkenswert war nur die Konstanz der PQ - Zeiten (0,064 - 0,065 sek) über die gesamte Dialysedauer hinweg.

Auch die übrigen untersuchten EKG - Parameter blieben ohne signifikante Änderungen: R - Amplitude, relative T - Amplitude (Quotient aus T- und R-Amplitude in %), ST - Strecke. Es soll noch angemerkt sein, daß alle EKG - Parameter sich in den von LEPESCHKIN (32) für das Kaninchen - EKG angegebenen Normintervallen bewegten, also auch die signifikant veränderten Parameter (vgl. Tab. 2 und Tab. 3). Lediglich auf einem der abgeleiteten EKG - Streifen kam es zu einer Herzrhythmusstörung. Es handelte sich um das vorübergehende Auftreten ventrikulärer Extrasystolen in fixer Kupplung (2:1 Extrasystolie) nach einer Stunde Dialysedauer bei einem Serum - Magnesiumspiegel von 5,32 mval/l und einer Herzfrequenz von 250 Schlägen/min. Die anderen EKG - Parameter wie auch die übrigen Elektrolyte befanden sich im Normbereich. Auf den späteren Ableitungen waren die Extrasystolen wieder einem normalen Sinusrhythmus gewichen, die Magnesiumkonzentration war der-



Beziehungen der QRS - Dauer zum Serum - Magnesium-
spiegel

Tab. 2

Parameter	Normbereich
=====	=====
Frequenz (Schläge/min)	150 - 365
PQ - Zeit (sek.)	0,050-0,100
QRS - Dauer (sek.)	0,015-0,040
QT - Zeit (sek.) *	0,120

* Wert ist frequenzabhängig; angegeben
ist ein Mittelwert

Normintervalle für das Kaninchen - Herz
wie sie von LEPESCHKIN (32) angegeben
werden.

Parameter	Z e i t (min.)			
	0	60	90	120
Frequenz (Schläge/ min.)	299 $\pm$ 32	273 $\pm$ 32	275 $\pm$ 29	253 $\pm$ 35
PQ - Zeit (sek.)	0,064 $\pm$ 0,004	0,065 $\pm$ 0,004	0,064 $\pm$ 0,004	0,065 $\pm$ 0,005
QRS-Dauer (sek.)	0,027 $\pm$ 0,004	0,030 $\pm$ 0,005	0,030 $\pm$ 0,005	0,030 $\pm$ 0,004
QT - Zeit (sek.)	0,125 $\pm$ 0,008	0,136 $\pm$ 0,017	0,134 $\pm$ 0,015	0,138 $\pm$ 0,009
R-Amplit. (mV)	0,74 $\pm$ 0,30	0,68 $\pm$ 0,23	0,64 $\pm$ 0,23	0,62 $\pm$ 0,25
T-Amplit. (mV)	0,18 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,06	0,13 $\pm$ 0,05
T/R (%)	0,29 $\pm$ 0,14	0,21 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,11	0,24 $\pm$ 0,09

Mittelwerte und Standardabweichungen der EKG - Ergebnisse
der unbehandelten Tiere (Kontrollgruppe) .

weil auf 8,7 mval/l angestiegen. Ihr wurde wegen ihres passageren Auftretens keine pathologische Bedeutung beigelegt.

3.3. Reserpin-behandelte Tiere

3.3.1. Ergebnisse der Vorbehandlung

3.3.1.1. Verhalten der Kationen in Serum und Erythrozyten

Unter der der Dialyse vorausgegangenen - im Mittel einwöchigen - Behandlung der Kaninchen mit Reserpin unterschiedlicher Dosierung war es nur zu geringen Bewegungen der Elektrolytkonzentrationen im Plasma und Erythrozyten gekommen. Im wesentlichen beeinflusst schien nur das Plasma-Kalium zu sein. Es fiel in allen drei Gruppen signifikant. Die Ergebnisse entnehmen man bitte Tabelle 4 .

3.3.1.2. Verhalten der EKG - Parameter

Alle reserpinisierten Tiere zeigten eine im Mittel zwischen 170 Schlägen/min und 200 Schläge/min gelegene Ruhefrequenz; verglichen mit der mittleren Frequenz der Kaninchen aus der Kontrollgruppe (299 Schläge/min) stellt dies eine hochsignifikante Senkung dar ($p < 0,001$)

Tab. 4

Elektrolyt- Werte (mval/l)	Gruppe	vor der Reserpin- therapie	nach der Reserpin- therapie
Mg^{++}_{extra}	I	$1,61 \pm 0,20$	$1,72 \pm 0,29$
	II	$2,12 \pm 0,32$	$2,02 \pm 0,32$
	III	$1,99 \pm 0,35$	$1,84 \pm 0,29$
Mg^{++}_{intra}	I	$7,10 \pm 0,91$	$6,84 \pm 0,81$
	II	$8,54 \pm 1,00$	$7,88 \pm 0,40$
	III	$8,31 \pm 1,43$	$8,01 \pm 0,90$
K^{+}_{extra} *	I	$4,20 \pm 0,57$	$3,11 \pm 0,46$
	II	$4,28 \pm 0,44$	$2,73 \pm 0,39$
	III	$4,02 \pm 0,57$	$2,71 \pm 0,52$
K^{+}_{intra}	I	$97,5 \pm 4$	$103,5 \pm 2$
	II	$105,0 \pm 3$	$104,0 \pm 5$
	III	$102,0 \pm 4$	$102,5 \pm 3$
Na^{+}_{extra}	I	$141,5 \pm 6$	$140,5 \pm 2,5$
	II	$140,0 \pm 5$	$139,5 \pm 3$
	III	$139,0 \pm 7$	$140,5 \pm 8$
Na^{+}_{intra}	I	$10,59 \pm 3,52$	$9,77 \pm 1,91$
	II	$7,90 \pm 1,23$	$7,95 \pm 1,63$
	III	$7,54 \pm 2,02$	$8,16 \pm 2,01$

Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrolytkonzentrationen in Plasma und Erythrozyten vor und nach der einwöchigen Reserpintherapie.

*Signifikanzniveau nach Vorzeichentest: Gruppe I $p < 0,05$, Gruppe II und Gruppe III jeweils $p < 0,001$.

für alle Kollektive). Die relative Abweichung betrug für die Gruppe II minus 35%, für die Gruppe I und Gruppe III jeweils minus 42%. Offenbar bewirkte selbst die vierfach höhere Dosis keine weitere Frequenzsenkung - ein Eindruck, der durch weitere Signifikanztests bestätigt werden konnte.

Alle reserpinisierten Tiere wiesen hochsignifikant verlängerte QT-Zeiten auf ($p < 0,001$) im Gefolge der Frequenzminderung. Allein es besteht der Verdacht, daß die Therapie mit 0,4 mg Reserpin darüberhinaus eine zusätzliche Hemmung bewirken kann; denn verglichen mit den Tieren aus Gruppe I (0,184 sek) differierte der Mittelwert in Gruppe III (0,205 sek) immerhin um + 10% - bei einer in beiden Gruppen übereinstimmenden mittleren Frequenz von 173 Schläge/min. Diese Differenz war aber nicht signifikant, im Unterschied zur Differenz zwischen Gruppe III (0,205 sek) und Gruppe II (0,172 sek), ($p < 0,01$) bei signifikanzlosen Frequenzunterschied.

Auch die PQ-Zeiten und die Dauer der QRS-Intervalle waren bei allen reserpinisierten Tieren ohne Ausnahme verlängert. Die PQ-Zeiten befanden sich zwar im Normbereich (0,05 - 0,1 sek), und nur der statistische Vergleich mit dem Kontrollkollektiv verriet, daß diese signifikant verlängert waren: Kontrollkollektiv (0,064 sek), Gruppe I (0,077 sek; $p < 0,001$), Gruppe II (0,070 sek; $p < 0,05$), Gruppe III (0,076 sek; $p < 0,001$).

Mit der Höhe der applizierten Dosis besteht kein Zusammenhang.

Für die Dauer der QRS - Intervalle ergeben sich folgende Zahlen: Kontrollkollektiv 0,027 sek,

Gruppe I 0,038 sek ($p < 0,01$), Gruppe II 0,035

($p < 0,001$), Gruppe III 0,041 ($p < 0,001$).

Hier muß vermerkt werden, daß 25% aller reserpinisierten Tiere bereits pathologische Verlängerungen

aufzuweisen hatten (QRS - Dauer 0,040 sek nach den

LEPESCHKIN - Kriterien (32)): Zwei Tiere aus Gruppe I, ein Tier aus Gruppe II, drei Tiere aus Gruppe III.

Die pathologischen Komplexe waren gleichmäßig verbreitert, geknotete oder aufgesplitterte Formen fanden

sich nicht. Offenbar hatte die Behandlung mit Reserpin in diesen Fällen zu einem mehr diffusen ventrikulären Block geführt, ohne einen der beiden Kammer-

schenkel zu bevorzugen. Obgleich die Mehrzahl dieser Fälle in Gruppe III zu finden war (drei weitere Tiere

aus dieser Gruppe erreichten mit 0,040 sek den oberen normalen Limit) fand sich statistisch auch diesmal

keine Bestätigung für Dosisabhängigkeit. Die Beobachtung, daß bei den reserpinisierten Tieren aus Gruppe II

und Gruppe III die T - Amplituden durchschnittlich höher waren (0,25 mV bzw. 0,23 mV) als bei den Kontrolltieren (0,18 mV) oder den Tieren aus Gruppe I

(0,14 mV) war statistisch zu belegen, wenn auch nur auf einem schwachen Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

Die T-Wellen hatten keine charakteristische Form, überwiegend handelte es sich um abgeflachte "dünenförmige" T-Wellen, spitze Zeltformen traten nicht auf. Wegen des Fehlens weiterer signifikanter Unterschiede zwischen den anderen Kollektiven ist eine lineare Dosisabhängigkeit unwahrscheinlich. R-Amplituden, relative T-Amplituden und die ST-Strecke waren ohne signifikante Änderung. Rhythmusstörungen traten unter der Reserpintherapie nicht auf. (vgl. die Angaben mit Tab. 5).

3.3.2. Verhalten von Blutdruck, Atemfrequenz und Hämatokrit

Bei Gruppe I waren keine Blutdruckwerte gemessen worden. In Gruppe II fiel der mittlere Blutdruck durchschnittlich von 69 mm Hg auf 33 mm Hg, in Gruppe III von 64,5 mm Hg auf 23 mm Hg.

Die Atemfrequenz fiel in Gruppe I von durchschnittlich 37 Atemzüge/min auf 36 Atemzüge/min, in Gruppe II von 35 Atemzüge/min auf 34 Atemzüge/min, in Gruppe III von 29 Atemzüge/min auf 20 Atemzüge/min.

Der Hämatokrit fiel in Gruppe I von im Mittel 39,2% auf 33,5%, in Gruppe II von 38,8% auf 29,1% und in Gruppe III von 34,6% auf 30,4%.

Tab. 5

Parameter	G r u p p e n			
	Kontroll	I	II	III
Frequenz (Schläge/ min.)	299 $\pm$ 32	173 $\pm$ 22 p < 0,001	195 $\pm$ 29 p < 0,001	173 $\pm$ 26 p < 0,001
PQ - Zeit (sek.)	0,064 $\pm$ 0,004	0,077 $\pm$ 0,007 p < 0,001	0,070 $\pm$ 0,008 p < 0,05	0,076 $\pm$ 0,004 p < 0,001
QRS-Dauer (sek.)	0,027 $\pm$ 0,004	0,038 $\pm$ 0,006 p < 0,01	0,035 $\pm$ 0,005 p < 0,001	0,041 $\pm$ 0,009 p < 0,001
QT - Zeit (sek.)	0,125 $\pm$ 0,008	0,184 $\pm$ 0,022 p < 0,001	0,172 $\pm$ 0,024 p < 0,001	0,205 $\pm$ 0,018 p < 0,001
R-Amplit. (mV)	0,74 $\pm$ 0,30	0,62 $\pm$ 0,15 n.s.	1,00 $\pm$ 0,23 n.s.	0,88 $\pm$ 0,26 n.s.
T-Amplit. (mV)	0,18 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,04 n.s.	0,25 $\pm$ 0,10 p < 0,05	0,23 $\pm$ 0,09 p < 0,05
T/R (%)	0,29 $\pm$ 0,14	0,25 $\pm$ 0,15 n.s.	0,26 $\pm$ 0,12 n.s.	0,28 $\pm$ 0,11 n.s.

Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der EKG - Parameter von unbehandelten und mit Reserpin behandelten Tieren.

3.3.3. Bilanzberechnungen

3.3.3.1. Gewichtsbilanzen

Das durchschnittliche Ausgangsgewicht der Tiere aus Gruppe I betrug 4,14 kg, der durchschnittliche Gewichtsverlust 0,118 kg entsprechend 2,9%. Für die Tiere aus Gruppe II bzw. Gruppe III gelten folgende Werte: Durchschnittliches Ausgangsgewicht 2,65 kg bzw. 2,58 kg, durchschnittlicher Gewichtsverlust 0,091 kg bzw. 0,128 kg entsprechend 3,4% bzw. 4,9%.

3.3.3.2. Flüssigkeitsbilanzen

Für Gruppe I: In zwei Fällen gab es eine ausgeglichene Volumenbilanz, in einem Fall kam es zu einem Rückgang des Dialysatvolumens um 250 ml. Die beiden anderen Fälle führten zu einem leichten Ansteigen des Dialysatvolumens, im Mittel um 72 ml von 1450 ml auf 1522 ml.

Für Gruppe II: In drei Fällen kam es zu einer Abnahme des Dialysatvolumens um durchschnittlich 195 ml von 1683 ml auf 1488 ml. In den übrigen sieben Fällen war ein leichter Anstieg zu verzeichnen und zwar um durchschnittlich 88 ml, von 1540 ml auf 1628 ml.

Für Gruppe III: In einem Fall war das Dialysatvolumen zurückgegangen von 1050 ml auf 1010 ml, in den übrigen

neun Fällen kam es zu einem leichten Anstieg von im Mittel 81 ml, von 1342 ml auf 1423 ml.

3.3.3.3. Elektrolytbilanzen

Bei den folgenden Zahlenangaben handelt es sich um Mittelwerte:

Die Magnesiumkonzentration im Dialysat war nach zwei Stunden Dialyse um 3,76 mval/l in Gruppe I, um 2,72 mval/l in Gruppe II und um 3,08 mval/l in Gruppe III abgesunken.

Die effektiven Magnesiumzufuhren für die einzelnen Gruppen lauten:

Gruppe I 5,6 mval, Gruppe II 4,32 mval, Gruppe III 4,25 mval.

Bezogen auf die durchschnittliche Plasma-Magnesiummenge der einzelnen Gruppen zu Beginn der Dialyse entspricht dies für Gruppe I einer Magnesiumzufuhr um das 16,5 fache, für Gruppe II um das 16,6 fache und für Gruppe III um das 17,2 fache. Auf das Körpergewicht bezogen: Gruppe I 1,35 mval/kg, Gruppe II 1,63 mval/kg und Gruppe III 1,65 mval/kg.

Die Kaliumkonzentration war in allen drei Kollektiven gefallen:

In Gruppe I und Gruppe III um 0,06 mval/l, in Gruppe II um 0,08 mval/l.

Diese Veränderungen waren in keiner Gruppe signifikant.

Die Konzentrationsangaben entsprechen einer Kaliumaufnahme von 0,09 mval durch die Tiere in Gruppe I, 0,13 mval in Gruppe II und 0,07 mval in Gruppe III. Die Natriumkonzentration im Dialysat war ebenfalls in allen drei Gruppen gefallen: Für Gruppe I um 2 mval/l, für Gruppe II um 3 mval/l und für Gruppe III um 1,5 mval/l. Dies entspricht einer Natriumaufnahme durch die Tiere von 2,98 mval (Gruppe I), 4,74 mval (Gruppe II) und 1,86 mval (Gruppe III).

Nur für die Gruppen I und II ließ sich hier ein Signifikanzniveau ($p < 0,05$) ermitteln (vgl. Abb.1).

3.3.4. Kationenverhalten in Serum und Erythrozyten

In allen drei Gruppen war das Serum-Magnesium signifikant angestiegen:

In Gruppe I von 1,72 mval/l auf 6,63 mval/l ($p < 0,05$), in Gruppe II von 2,02 mval/l auf 10,77 mval/l ($p < 0,01$), in Gruppe III von 1,84 mval/l auf 10,70 mval/l ($p < 0,01$).

Mit gleicher Signifikanz für die einzelnen Gruppen war die Magnesiumkonzentration in den Erythrozyten gefallen. In Gruppe I von 6,84 mval/l auf 5,95 mval/l, in Gruppe II von 7,88 mval/l auf 5,28 mval/l, in Gruppe III von 8,01 mval/l auf 4,53 mval/l.

Die Natriumkonzentration im Serum war in allen drei Gruppen gefallen, signifikant waren die Änderungen je

doch nur für die Gruppe I und II ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

Der in allen Gruppen zu beobachtete Abfall des intraerythrozytären Natrium blieb ohne Signifikanz.

Die Veränderungen der Kaliumkonzentrationen - sowohl im Serum als auch in den Erythrozyten - waren ohne Signifikanz (vgl. Tab. 6).

3.3.5. Verhalten der EKG - Parameter

Es sollen zuerst die Ergebnisse der Gruppe I abgehandelt werden, anschließend wegen der weitgehenden Übereinstimmungen gemeinsam die Resultate der Gruppen II und III (vgl. Tab. 7 , vgl. auch Abb. 15-19). Nach zwei Stunden Dialysedauer fiel in Gruppe I die Frequenz von 173 Schläge/min auf 136 Schläge/min (-21%), korrespondierend erfuhren die QT-Intervalle eine deutliche Verlängerung ($p < 0,05$ für beide Parameter). Beide Veränderungen korrelieren eng mit dem Magnesiumspiegel (vgl. Abb 10.). Frequenzen und QT-Intervalle waren hochgradig negativ miteinander korreliert: Die Beziehung beider Größen ließ sich nahezu optimal durch eine Potenzfunktion darstellen:

$$QT = 19,86 \cdot x^{-0,90}; r = 0,95, p < 0,001$$

Wie aus Abb. 12 hervorgeht befanden sich auch diesmal von Anfang an die Mehrzahl der QT-Intervalle außerhalb des von SPÖRRI angegebenen Normintervalls, was

einer effektiven Verlängerung von QT entspricht. Im Unterschied zur Kontrollgruppe war diesmal ein über die gesamte Dialysedauer kontinuierlicher Anstieg der PQ-Zeiten zu beobachten (0,077 sek auf 0,085 sek); in der Tat fand sich für die Differenz nach zwei Stunden eine schwache Signifikanz ($p < 0,05$), die Korrelation war aber wieder nicht eng genug, um eine Abhängigkeit von der Serum-Magnesiumkonzentration nachzuweisen.

Die Zunahme der QRS-Dauer war wie bei den Kontrolltieren nur unwesentlich (von 0,038 sek auf 0,040 sek), im Unterschied zu diesen blieb die kleine Differenz diesmal ohne Signifikanz, wie auch die Signifikanzbestätigung einer möglichen Abhängigkeit von der Magnesiumkonzentration im Serum ausblieb.

Erneut war die T-Depression signifikant ($p < 0,05$), diesmal sogar hochsignifikant negativ mit der Serum-Magnesiumkonzentration korrelierend ($p < 0,001$) - und auch die relative T-Amplitude zeigte eine stark signifikante negative Korrelation.

Die ST-Strecke blieb ohne Veränderungen über die gesamte Dialysedauer.

Rhythmusstörungen traten keine auf.

Im folgenden die Ergebnisse aus den Gruppen II und III: Am bestechendsten auch hier die Frequenzsenkung, die in beiden Gruppen noch deutlich ^{-er} ausfiel als in der Gruppe I. Für Gruppe II -46%, für Gruppe III -55%.

Tab. 6

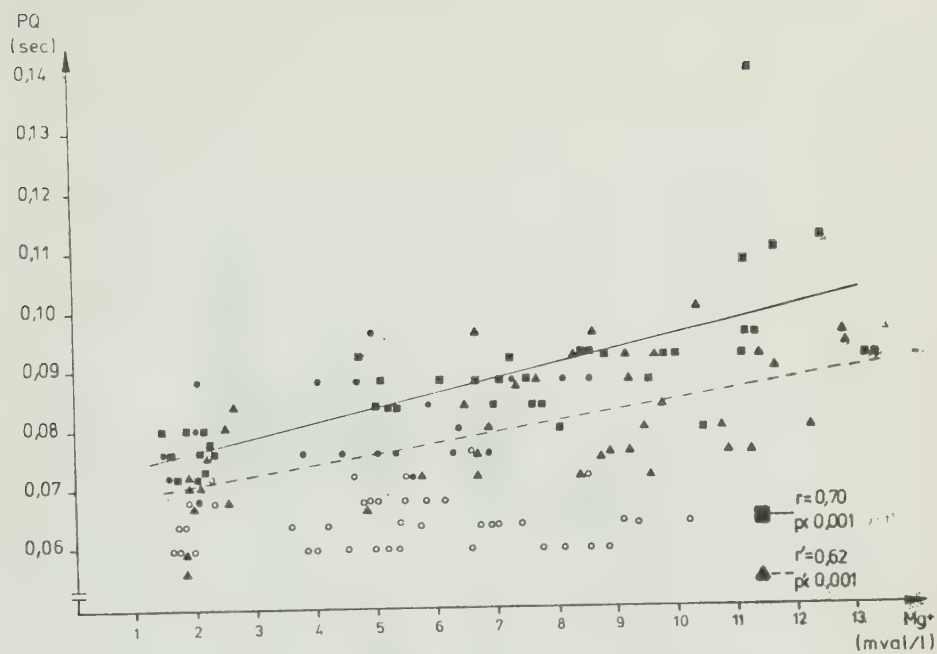
Elektro- lytwerte (mval/l)	Gruppe	Z e i t (min.)			
		0	60	90	120
Mg ⁺⁺ _{extra}	I	1,72±0,29	4,84±0,96	5,73±1,22	6,63±1,70
	II	2,02±0,39	7,23±1,47	9,00±1,61	10,77±1,66
	III	1,84±0,29	6,62±1,82	8,73±2,06	10,70±2,13
Mg ⁺⁺ _{intra}	I	6,84±0,81	6,34±0,99	6,24±0,92	5,95±0,61
	II	7,88±0,40	6,54±0,50	5,92±0,57	5,28±1,18
	III	8,01±0,90	6,58±1,61	5,62±1,66	4,53±1,43
K ⁺ _{extra}	I	3,11±0,46	2,95±0,42	3,02±0,40	3,17±0,40
	II	2,73±0,39	2,86±0,39	2,79±0,39	3,24±0,74
	III	2,81±0,52	2,65±0,49	2,70±0,44	3,41±0,69
K ⁺ _{intra}	I	103,5± 2,0	100,0± 1,5	102,5± 5,0	102,0± 5,0
	II	104,0± 5,0	104,0± 4,5	104,0± 4,5	103,0± 4,0
	III	102,5± 3,0	102,5± 3,5	103,5± 3,0	103,0± 4,5
Na ⁺ _{extra}	I	140,5± 2,5	138,5± 2,5	136,5± 2,5	137,0± 2,5
	II	139,5± 3,0	137,0± 4,0	135,0± 4,0	134,0± 3,5
	III	140,5± 8,0	136,0± 6,5	135,0± 6,5	135,0± 6,0
Na ⁺ _{intra}	I	9,77±1,91	9,37±1,89	9,15±1,71	9,39±1,88
	II	7,95±1,63	7,81±1,69	7,74±1,74	7,73±1,85
	III	8,16±2,01	8,00±2,04	7,68±1,87	7,64±2,03

Synopse der Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrolytkonzentrationen in Plasma und Erythrozyten bei experimenteller Hypermagnesiämie der mit Reserpin behandelten Tiere (Gruppe I - III)

Tab. 7

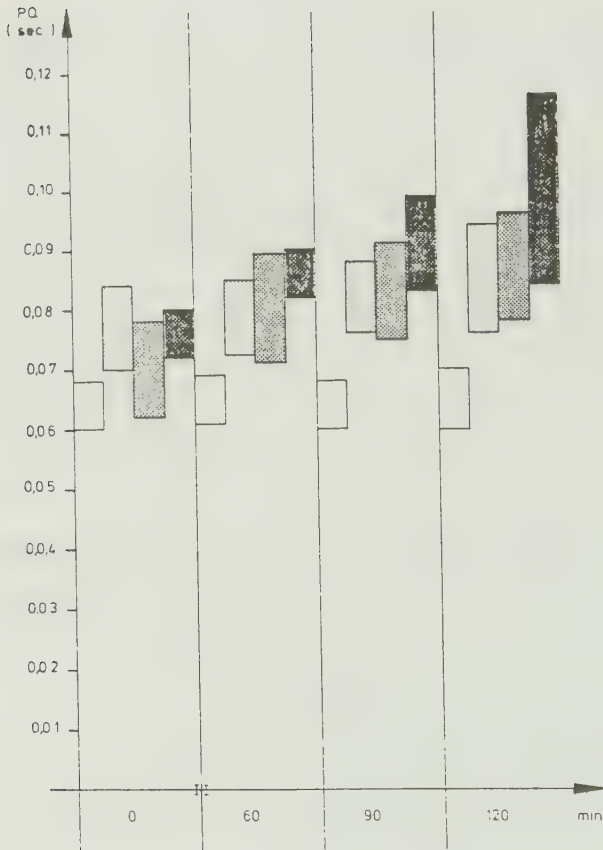
Parameter	Gruppe	Z E I T (min.)			
		0	60	90	120
Frequenz (Schläge/ min)	I	173 ± 22	152 ± 32	143 ± 35	136 ± 40
	II	195 ± 29	140 ± 38	126 ± 36	106 ± 36
	III	173 ± 26	132 ± 21	115 ± 23	77 ± 37
PQ - Zeit (sek.)	I	0,077±0,007	0,079±0,006	0,082±0,006	0,085±0,009
	II	0,070±0,008	0,080±0,009	0,083±0,008	0,087±0,009
	III	0,076±0,004	0,086±0,004	0,091±0,008	0,100±0,016
QRS-Dauer (sek.)	I	0,038±0,006	0,042±0,004	0,042±0,005	0,040±0,006
	II	0,035±0,005	0,040±0,005	0,041±0,005	0,043±0,004
	III	0,041±0,009	0,046±0,009	0,048±0,012	0,051±0,011
QT - Zeit (sek.)	I	0,184±0,022	0,225±0,045	0,242±0,055	0,262±0,064
	II	0,172±0,024	0,259±0,058	0,290±0,073	0,333±0,091
	III	0,205±0,018	0,270±0,030	0,297±0,036	0,384±0,099
R-Amplit. (mv)	I	0,62±0,15	0,68±0,11	0,62±0,08	0,62±0,08
	II	1,00±0,23	0,94±0,39	0,90±0,38	0,80±0,44
	III	0,88±0,26	0,84±0,27	0,73±0,22	0,70±0,20
T-Amplit. (mV)	I	0,14±0,04	0,12±0,03	0,10±0,06	0,08±0,08
	II	0,25±0,10	0,19±0,05	0,20±0,07	0,21±0,07
	III	0,23±0,09	0,26±0,10	0,23±0,08	0,30±0,10
T/R (%)	I	0,25±0,15	0,18±0,07	0,16±0,11	0,14±0,15
	II	0,26±0,12	0,22±0,09	0,25±0,11	0,30±0,15
	III	0,28±0,11	0,34±0,18	0,36±0,25	0,47±0,20

Mittelwerte und Standardabweichungen der EKG-Ergebnisse der mit Reserpin behandelten Tiere (Gruppen I - III)



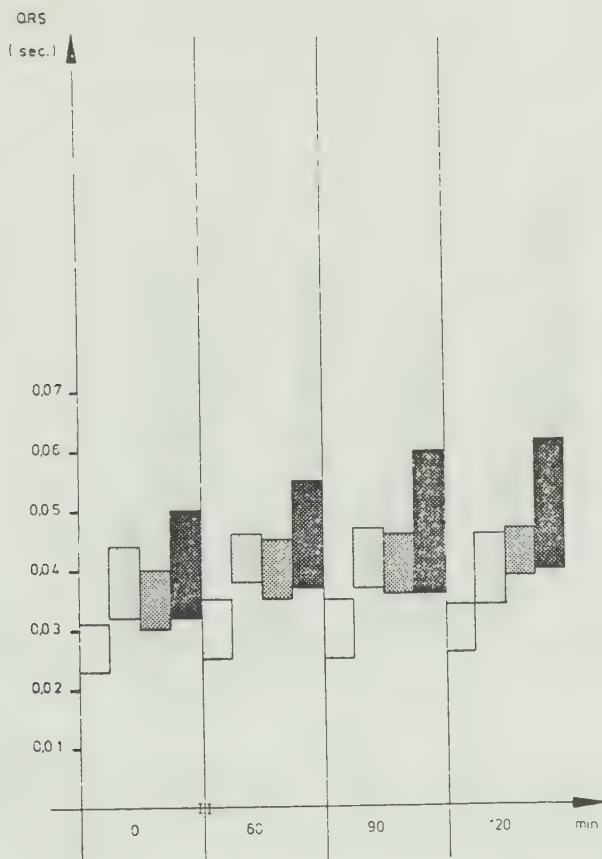
Beziehungen der PQ - Zeiten zum Serum - Magnesiumspiegel

Abb. 15



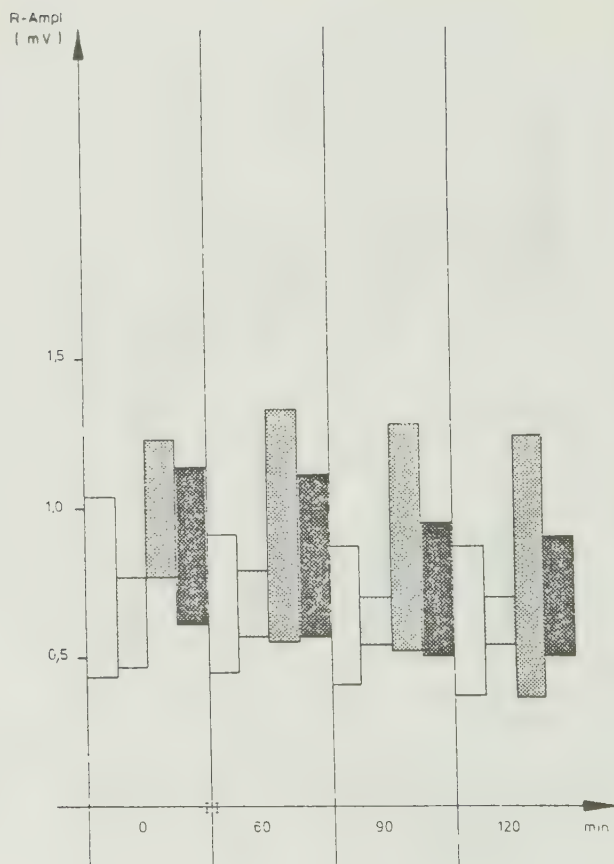
PQ - Verhalten

Abb. 16



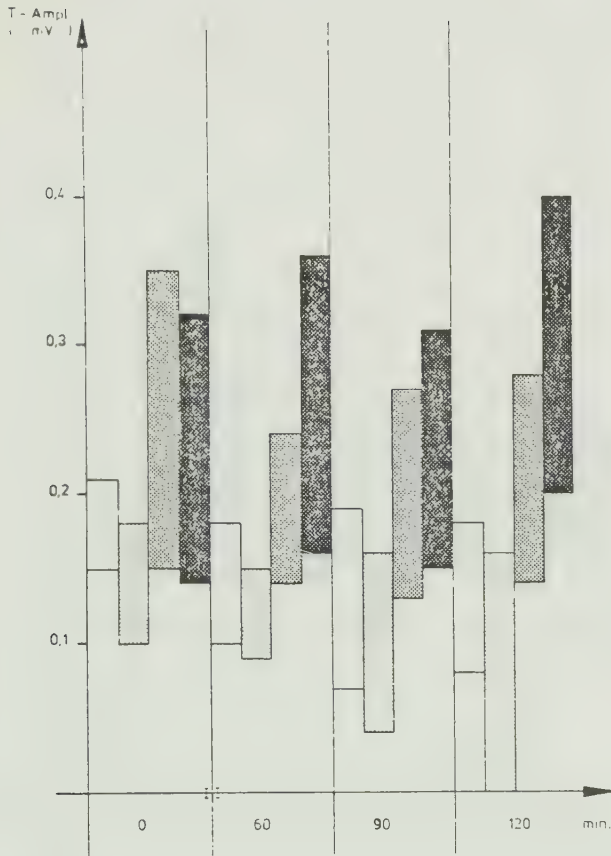
QRS - Verhalten

Abb. 17



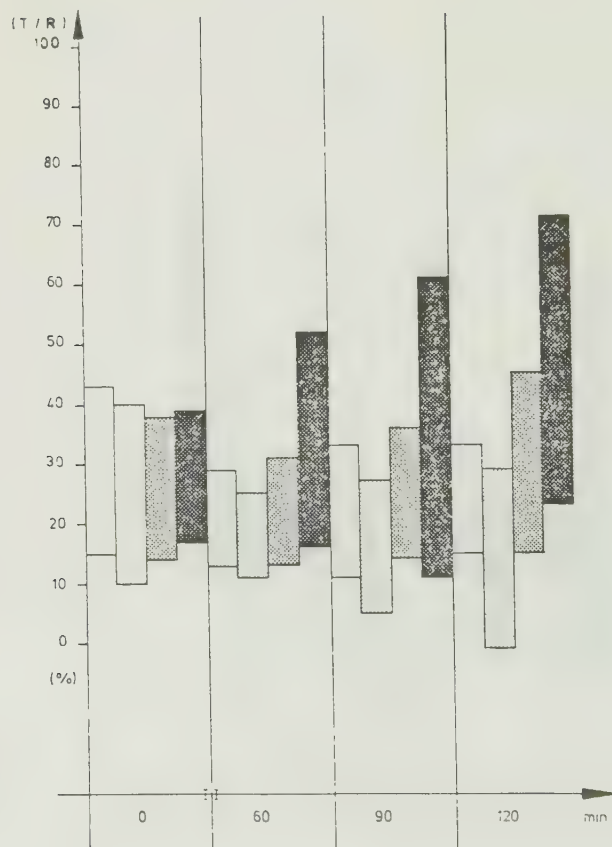
Verhalten der R - Amplituden

Abb. 18



Verhalten der T-Amplituden

Abb. 19



Verhalten der relativen T-Amplituden

Im einzelnen fiel sie in der Gruppe II von 195 Schläge/min auf 106 Schläge/min, in Gruppe III von 173 Schläge/min sogar auf 77 Schläge/min, wofür sich jeweils ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ errechnete. Auch die QT-Intervalle waren wieder in beiden Gruppen hochsignifikant verlängert ($p < 0,001$), und die meisten auch wieder effektiv verlängert (vgl. Abb. 12).

Wie schon in Gruppe I korrelierten sie auch diesmal hochsignifikant negativ mit der Frequenz ($p < 0,001$), so daß auch diese Negativkorrelation sich in beiden Fällen wieder optimal durch eine Potenzfunktion darstellen ließen:

Für Gruppe II: $y = 16,24 \cdot x^{-0,85}$ $r = 0,94$ $p < 0,001$

Für Gruppe III: $y = 3,77 \cdot x^{-0,55}$ $r = 0,93$ $p < 0,001$

Ebenso ließen sich wieder die engen Abhängigkeiten beider Parameter vom Serum-Magnesiumspiegel herleiten (jeweils $p < 0,001$) (vgl. Abb. 10).

Beiden Gruppen ist weiterhin gemeinsam, daß sowohl die PQ-Zeiten wie die QRS-Dauer nach zwei Stunden hochsignifikant verlängert waren ($p < 0,001$): Gruppe II PQ von 0,070 sek auf 0,087 sek; QRS von 0,035 sek auf 0,043 sek; Gruppe III PQ von 0,076 sek auf 0,100 sek; QRS von 0,041 sek auf 0,051 sek.

Für die PQ-Zeiten ließ sich auch in beiden Gruppen eine starke Abhängigkeit von der Serum-Magnesiumkonzentration herleiten ($p < 0,001$) (vgl. Abb. 14), für

die QRS-Dauer findet sich eine ähnliche Übereinstimmung nicht: Denn nur Gruppe II zeigt eine Korrelation mit dem Serum-Magnesiumspiegel ($p < 0,001$) (vgl. Abb. 13).

Die T-Amplitude zeigte in beiden Gruppen keine signifikante Änderung mehr. Immerhin in Gruppe II ist noch die Tendenz zur Amplituden-Depression erkennbar, was sich auch (wie in Gruppe I) in einer schwachen Korrelation mit dem Serum-Magnesiumspiegel ausdrückt ($p < 0,05$). In Gruppe III dagegen ist der Trend gegenläufig, d.h. hin zu höheren T-Amplituden. Er reicht nicht für eine Signifikanz aus, zusammen aber mit der nur in Gruppe III zur Beobachtung gekommenen signifikanten Abnahme der R-Amplituden genügt er für eine signifikante Zunahme der relativen Amplituden. Aber weder die relativen T-Amplituden noch die R-Amplituden korrelieren mit dem Serum-Magnesium.

Die ST-Strecken wiesen oft aber erst nach zwei Stunden Dialyse deutliche Veränderungen auf: So fielen in Gruppe II 30% (ohne Signifikanz) und in Gruppe III schon 50% der Tiere mit als signifikant bezeichneten ST-Senkungen auf ($p < 0,05$).

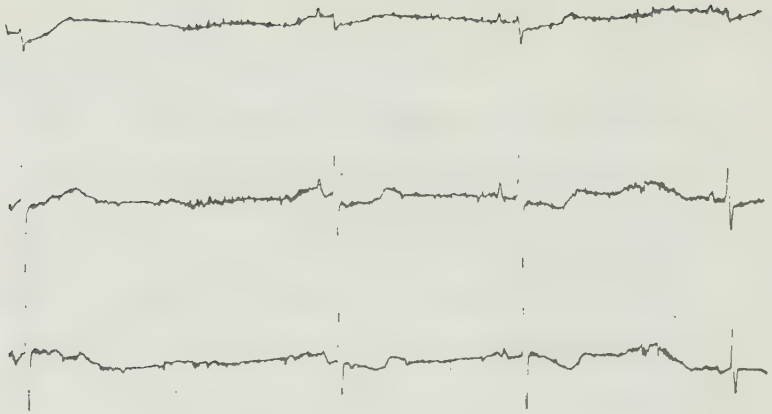
In Gruppe II trat nach einer Stunde Dialyse an einem Versuchstier vorübergehend eine ventrikuläre Extrasystolie in fixer Kupplung auf (5:1 Extrasystolie), die nach 90 Minuten aber wieder durch einen normalen Rhythmus

abgelöst war. Dies ereignete sich bei einem Plasma-Magnesiumspiegel von 7,2 mval/l. Da eine derartige Störung bei keinem der anderen Versuchstiere auftrat und zudem nur vorübergehender Natur war, soll ihr keine pathologische Bedeutung beigemessen werden. Schwerer wiegen Rhythmusstörungen anderer Art, die wir bei einem Versuchstier der Gruppe II und bei drei Versuchstieren der Gruppe III sahen: Sinusbradyarrhythmien (vgl. Abb. 20). Sie traten alle nach zwei Stunden Dialyse auf und waren alle mit Magnesiumkonzentrationen über 11 mval/l korreliert.

Im Fall des Versuchstieres aus Gruppe II betrug die Magnesiumkonzentration 12,80 mval/l, die zugehörige mittlere Frequenz war 60 Schläge/min. Es war das Tier, welches durch Atemstillstand nach 110 Minuten den vorzeitigen Abbruch der Dialyse verursachte.

Bei den drei Tieren aus der Gruppe III betrugen die Plasma-Magnesiumkonzentrationen 13,2 mval/l, 11,2 mval/l und 11,04 mval/l. Alle drei Tiere hatten die vollen zwei Stunden Dialyse überstanden. Die korrespondierenden mittlere Frequenzen lauteten: 66 Schläge/min, 21 Schläge/min und 46 Schläge/min. Ebenso bedeutsam war die z.T. extreme Bradykardie vieler Versuchstiere nach zwei Stunden Dialyse, dem Zeitpunkt mit dem höchsten Plasma-Magnesiumwerten. LEPESCHKIN (32) gibt für das Kaninchen-EKG als nor-

Abb. 20



Beispiel einer Sinusbradyarrhythmie (Gruppe III)

Magnesiumkonzentration: 11,04 mval/l

Frequenz: ca. 46 Schläge/min

malen Frequenzbereich 150 - 365 Schläge/min an. Man vergleiche: In der Kontrollgruppe fanden wir kein einziges Tier mit einer Frequenz von unter 100 Schläge/min, in Gruppe I war es eines (88 Schläge/min), in Gruppe II blieben fünf unter 100 Schläge/min, drei unter 70 Schläge/min. In der Gruppe III hatten nur noch zwei von zehn Tieren Frequenzen über 100 Schläge/min, die übrigen lagen z.T. erheblich darunter, so fünf Tiere unter 70 Schläge/min, zwei sogar unter 50 Schläge/min.

Als Folge der verlängerten PQ-Zeiten sahen wir einen AV-Block I. Grades (PQ-Zeit 0,1 sek) an drei Tieren der Gruppe III. Blockierungen höheren Grades traten niemals ein.

Eine sehr auffällige EKG-Abnormität mit nicht nur sporadischem Charakter war das alternierende Auftreten zweier T-Wellen-Amplituden (Abb. 21-24). Diese Abnormitäten fanden sich nur in den Gruppen II (zwei Tiere) und III (drei Tiere) und jedesmal in den EKG's nach zwei Stunden Dialysezeit. Allen gemeinsam war ein zu diesem Zeitpunkt hoher Plasmamagnesiumspiegel mit Werten über 11 mval/l (11,6 mval/l und 12,2 mval/l bei der Gruppe II; 11,2 mval/l, 13,2 mval/l und 11,04 mval/l bei Gruppe III). Das Plasma-Kalium bewegte sich zwischen 3,1 mval/l und 4,25 mval/l, also im Normbereich.

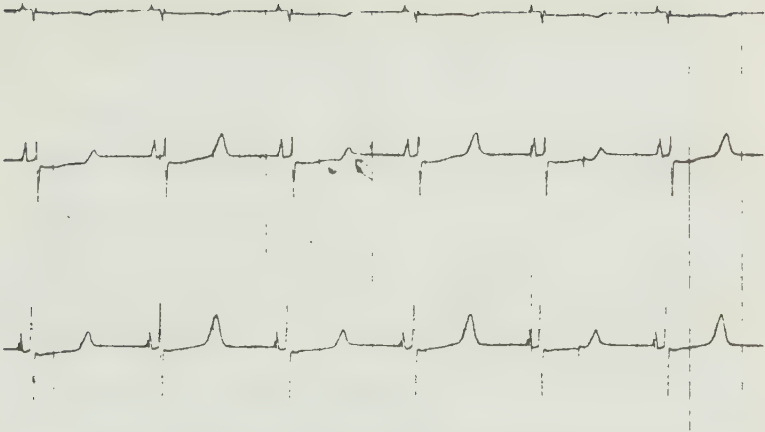
Nur ein Tier war darunter, bei dem die Dialyse vorzeitig (nach 100 Minuten) wegen Atemstillstand unter-

brochen werden mußte. Bei zwei Tieren (beide aus der Gruppe III) war diese Abnormität mit der oben erwähnten Sinusarrhythmie kombiniert (mittlere Frequenzen beider Tiere: 66 Schläge/min und 46 Schläge/min), die übrigen drei Tiere hatten Frequenzen von 68 Schläge/min, 83 Schläge/min und 90 Schläge/min bei einem regelmäßigen Rhythmus.

Die Form der Alternans - Amplituden war nicht festgelegt:

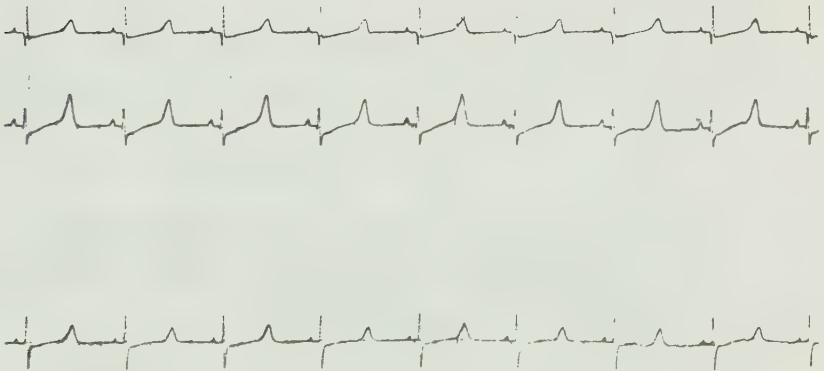
In zwei Fällen handelte es sich um positive Alternans-Wellen (s. Abb. 21, 22). Bei einem Tier mit besagter Sinusarrhythmie fand sogar ein Polaritätswechsel statt: Positive T-Amplituden wechselten mit negativen (vgl. Abb. 24). In einem weiteren Fall fand sich ein Alternans zwischen T-Wellen mit praeterterminal negativer Form (-/+ Biphase). Ihnen allen waren noch normale EKG-Bilder vorausgegangen. Im letzten Fall fand der T-Alternans zwischen negativen T-Amplituden statt (Abb. 23); hier war nach 90 Minuten Dialyse bereits ein EKG mit zum QRS-Komplex diskordanten negativen T-Wellen vorausgegangen. (Vgl. zu den Ergebnissen auch die Abb. 15 - 19)

Abb. 21



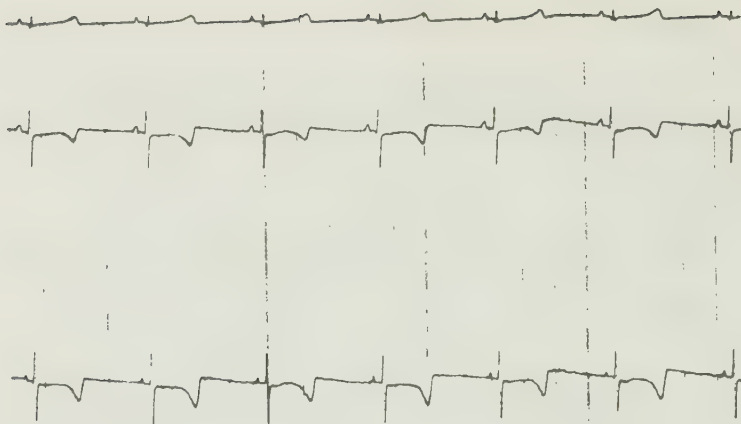
Beispiel eines T-Alternans mit positiven T-Amplituden
(Gruppe II); Serum-Magnesium: 11,6 mval/l,
Frequenz : 66 Schläge/min

Abb. 22



T-Alternans: Wie Abb. 21 mit positiven T-Amplituden
(Gruppe III); Serum-Magnesium: 13,2 mval/l,
Frequenz : 83 Schläge/min

Abb. 23

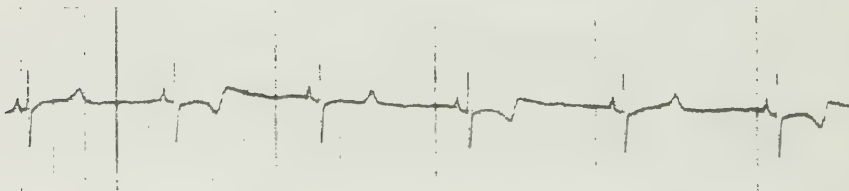


Beispiel eines T-Alternans mit negativen

T-Amplituden (Gruppe III); Serum-Magnesium: 11,2 mval/l

Frequenz: 68 Schläge/min

Abb. 24



Beispiel eines T-Alternans mit Polaritätswechsel

der T-Amplituden und Sinusbradyarrhythmie (Gruppe III);

Serum-Magnesium: 11,04 mval/l

Frequenz: ca. 46 Schläge/min

4. Aspekte zum Hypermagnesiämie-assoziierten EKG in der Klinik

Klinische Bedeutung erlangt die Hypermagnesiämie fast ausschließlich im Verlauf der akuten oder chronischen Niereninsuffizienz, wo es infolge der reduzierten glomerulären Filtration zu einem Ansteigen des Magnesium - Ions im Serum kommen kann. Charakteristischerweise wird das Magnesium zuerst in den Erythrozyten erhöht gefunden (81), die Ursache für dieses Phänomen ist noch ungeklärt. So findet man bei einer Vielzahl dialysepflichtiger Urämiker - sowohl im Serum wie in den Erythrozyten - erhöhte Magnesiumkonzentrationen (6 , 26 , 54 , 45 , 64 , 81). Nahezu regelmäßig tritt eine Hypermagnesiämie im oligurischen und anurischen Stadium auf (74 , 36), da Diuresevolumen und Serum - Magnesiumkonzentration offensichtlich negativ miteinander korreliert sind (36).

Bei Vorliegen der bloßen Retentionshypermagnesiämie - d.h. ohne zusätzliche exogene Magnesiumzufuhr - muß das kardiale Risiko i.A. als minimal angesehen werden. Nur in Ausnahmefällen fanden die Untersucher Serum - Konzentrationen über 4 mval/l.

Nach gegenwärtiger allgemeiner Übereinstimmung, die aus klinischen Erfahrungen und experimentellen Tierversuchen resultiert, liegt aber der Konzentrations-

bereich, in dem sich bei einem Herzgesunden erstmals Störungen im EKG manifestieren sollen, zwischen 5 - 10 mval/l (74 , 66 , 12 , 22). Die eindeutige Zuordnung einzelner EKG - Alterationen zu bestimmten Magnesiumkonzentrationen ist nicht möglich. Die ersten meßbaren Veränderungen sind neben dem Auftreten einer Verlangsamung des Sinusrhythmus Verzögerungen der atrioventrikulären wie intraventrikulären Überleitungen, die im EKG ihr Korrelat in PQ- bzw. QRS - Verlängerungen finden. Erst bei exzessiv hohen Konzentrationen kommt es zum Herzstillstand; die Konzentrationen liegen beträchtlich höher als die, welche vorzeitig zu einem Atemstillstand führen. Die Angaben schwanken allerdings stark: 27 - 44 mval/l bzw. 20 mval/l (22 , 49).

Unterschiedlich sind die Angaben über das Auftreten von Rhythmusstörungen: Sahen SURAWICZ und LEPESCHKIN (66) - selbst bei Serumkonzentrationen bis zum 16 fachen als normal - keine Rhythmusstörungen, fanden andere Untersucher nach progressiven Überleitungsstörungen schließlich AV - Blöcke unterschiedlicher Grade (56 , 37).

Die wichtigsten Hypermagnesiämie - Symptome, die einer kardialen Symptomatik vorausgehen können, sind zentralnervöser Art: Abgeschlagenheit, Kopfweg, Übelkeit und Verwirrtheit. Untersuchungen an niereninsuffizienten Patienten lassen vermuten, daß die toxischen Manifestationen einer Hypermagnesiämie - incl. ihrer kardialen Wirkung - schon bei niedrigeren Serumkonzentrationen auftreten.

trationen auftreten als bei Gesunden. Ohnehin ist wegen der Übereinstimmung zahlreicher Urämiesymptome mit den klinischen Zeichen der Hypermagnesiämie die Frage erlaubt, inwieweit der erhöhte Magnesiumspiegel zum urämischen Symptomkomplex beiträgt (14).

Es gibt zahlreiche Mitteilungen, in denen von "magnesiumtypischen" EKG - Veränderungen bei z.T. wesentlich geringeren Serumkonzentrationen, d.h. kleiner als 5 mval/l, die Rede ist : LIM (33) sah zwei Patienten mit den erwähnten EKG - Charakteristika bei einer Hypermagnesiämie von bereits 3,1 mval/l bzw. 3,9 mval/l.

Die anderen Elektrolyte fanden sich im Normbereich.

BERNS (4) fand bei einem chronisch niereninsuffizienten Patienten, der eine Knoten-Bradykardie entwickelt hatte - bei sonst normalen Laborparametern - einen Serum - Magnesiumspiegel von 3,3 mval/l. RANDALL (49) befaßte sich speziell mit dieser Frage und verglich nach i.v.-Infusionen von Magnesium die klinischen Manifestationen bei Gesunden und Niereninsuffizienten : Hypotension - ein kennzeichnendes Merkmal der Hypermagnesiämie - trat bei Normalpersonen erst ab 10 mval/l auf, bei vier von fünf niereninsuffizienten Patienten bereits ab 5 mval/l. Veränderte EKG - Parameter fand er nur bei den Patienten: Mehrfach PQ - Verlängerungen und P - Wellen - Reduktion bei 5 mval/l, ein Fall von QRS - Verbreiterung mit Entwicklung eines Knotenrhythmus mit Schenkelblock bei einer Konzentration von 7,2 mval/l,

Verlängerungen des QT - Intervalls schon ab 5 mval/l und sogar eine vorübergehende Asystolie nach exzessiver PQ - Verlängerung - sie ereignete sich unter laufender Magnesiuminfusion - bei einem Serum-Magnesiumspiegel von nur 4,8 mval/l. Bemerkenswert an dieser Untersuchung ist das Auftreten sogar schwerster Rhythmusstörungen in einem Konzentrationsbereich, bei welchem normalerweise erste diskrete EKG - Veränderungen überhaupt meßbar werden. RANDALL (49) erklärt sich diese beträchtlich erhöhten kardialen Komplikationen durch das bei Niereninsuffizienzen oft gleichzeitige Vorliegen anderer Faktoren, die jeder für sich bereits eine kardiale Gefährdung mit sich bringen: Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Azidose, Digitalis - Überdosis, praeexistente Herzscheiden. WACKER (75) sah über die bloßen AV - und intraventrikulären Überleitungsstörungen hinaus mehrfach Rhythmusstörungen in Form von AV - Blockierungen unterschiedlicher Grade, bei niereninsuffizienten Patienten mit erhöhten Serum - Kaliumwerten. Der gemessene Magnesiumspiegel schwankte hierbei zwischen 3,6 mval/l und 5,2 mval/l.

Berichte dieser Art stellen in der zu diesem Thema vorliegenden Weltliteratur eine Minderheit dar; sie belegen aber die potentielle Gefährlichkeit der Hypermagnesiämie, deren toxische Manifestationen - mit besonderer Rücksicht auf das Herz - bei Vorliegen einer Nieren-

insuffizienz vorzeitig und unerwartet auftreten können.

In praxi seltener und meist iatrogen bedingt sind solche Fälle, bei denen zu einer bereits eingeschränkten renalen Ausscheidung eine vermehrte exogene Magnesiumaufnahme hinzukommt. Theoretisch denkbar sind Verläufe mit der Entwicklung exzessiver Serum-Magnesiumkonzentrationen und dem Auftreten schwerster Intoxikationsbilder; viel schneller ist dann das für das Herz als kritisch betrachtete Konzentrationsintervall von 5 - 10 mval/l erreicht. ZUMKLEY (81) berichtet über einen Fall mit Niereninsuffizienz, bei welchem es nach zwei Tagen parenteraler Gabe von Magnesiumsulfat zu einem tiefen Koma mit Tatraparese gekommen war. Gemessen wurde ein Serum-Magnesiumspiegel von annähernd 8 mval/l. Über-raschenderweise fanden sich im EKG außer leicht erhöhten T-Wellen keine pathologischen Änderungen. Anders die Fälle über die wieder RANDALL (49) berichtet: Er überblickte eine Reihe von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die über nur drei Tage magnesiumhaltige Antazida eingenommen hatten und daraufhin deutlich erhöhte Serum-Magnesiumkonzentrationen entwickelten (5 - 7 mval/l) mit dem Zeichen einer Magnesiumintoxikations: Nausea, Müdigkeit, Hypotension und Muskelzucken. Auch im EKG traten Veränderungen auf: Mehrfach wurden PQ- und QT-Verlängerungen gemessen, einmal eine QRS-Verbreiterung und in einem anderen Fall hatte sich ein Knotenrhythmus ent-

wickelt.

Der Vergleich beider Beispiele belegt die Komplexität der Problematik: Bezeichnend ist der Kontrast der ganz unterschiedlichen Hypermagnesiämie - Wirkung auf das Herz in einem vergleichbaren Konzentrationsbereich.

Eine Hypermagnesiämie kann sich zuweilen unter ungewöhnlichen Umständen manifestieren - z.B. durch Begünstigung eines nicht-magnesiumhaltigen Präparates wie der folgende Fall von SÖRENSEN (59) beweist: Eine Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz hatte die Einnahme eines magnesiumhaltigen Antazidums bislang gut vertragen und niemals Zeichen einer Intoxikation gezeigt. Erst die zusätzliche Behandlung mit einem Vitamin-D-Präparates führte zu einer schweren Magnesium-Intoxikation mit Verwirrtheit und Muskelzucken. In diesem Falle kam es unter der Gabe von Vitamin-D zu einer erleichterten Magnesium-Resorption - vergleichbar dem Vitamin-D-Effekt auf Kalzium - und so zur Entwicklung der Hypermagnesiämie. In jedem Fall stellt daher das Vorliegen einer Niereninsuffizienz für die Verabreichung magnesiumhaltiger Therapeutika (Antazida, Laxantien, Sedativa, Infusionslösungen) eine Kontraindikation dar.

5. Besprechung der Ergebnisse

5.1. Vorbemerkung

Thematisch setzt sich diese Arbeit ausschließlich mit einem spezifischen EKG - Verhalten auseinander. Dem Anspruch des Themas muß der Diskussionsteil Rechnung tragen; er ist daher ganz überwiegend der Besprechung der EKG - Ergebnisse gewidmet. Zum schrittweise besseren Verständnis des Hauptteils, der sich mit eben diesem spezifischen EKG, dem Hypermagnesiämie-EKG von mit Reserpin vorbehandelten Tieren befaßt, sind ihm zwei weitere Abschnitte vorangestellt worden. Aufgabe dieser zwei Abschnitte ist die Trennung der Materie in die Einzelwirkungen auf Herz und EKG. So ist der erste Abschnitt dem Reserpin gewidmet, der zweite dem Magnesium. In allen Kapiteln wird die Diskussion am Beispiel unserer eigenen Ergebnisse entwickelt. Zum Schluß wird die Diskussion das Randthema "Kationenverhalten" berühren. Dieser Teil ist naturgemäß kürzer. Er kann sich nur auf die beobachteten signifikanten Abweichungen beschränken. Inhaltlich wird er in Form eines Diskurses geführt. Wieder ist eine Trennung in Hypermagnesiämie-, und Reserpin-bedingte Effekte vorgenommen worden.

5.2. Einfluß der Reserpinbehandlung auf das EKG

Reserpin ist ein Antisymphotonikum. Sein Angriff erfolgt in fast allen Organen und zwar an den postganglionären adrenergen Neuronen und seine Wirkung entfaltet es durch Reduktion des in den praesynaptischen Endungen gespeicherten Transmitters Noradrenalin (NA), hauptsächlich durch Zerstörung der Speicherorganellen. Dabei handelt es sich offenbar um einen irreversiblen Effekt, weil die Wiederherstellung normaler intraneuronaler NA-Speicher vom Transport neuer Speicherversikel durch das Axon abhängig zu sein scheint (18). Initial kann Reserpin - bedingt durch die plötzliche Transmitterentleerung - eine vorübergehende pressorische und tachykarde Wirkung entfalten, die aber anschließend von einer anhaltenden Blutdrucksenkung und Frequenzminderung abgelöst wird. Die Frequenzdämpfung wird unterhalten durch das Überwiegen des Parasympathicus bei weitgehendem Ausfall des Sympathicus - ein der chronischen postganglionären sympathischen Degeneration analoger Effekt. Der Sympathicus-Wegfall macht auch eine Reihe von anderen Reserpin-Wirkungen verständlich: Miosis, Ptosis der Augenlider, Steigerung der Drüsensekretion, Nasenschleimhautkongestion, Diarrhoe.

Sympathische Nervenendigungen sind Bestandteil der gesamten Herzorganisation und die Katecholamine werden als grundlegend notwendig für die normalen mechanischen wie elektrischen Funktionen des Herzmuskels erachtet (60).

Eine Behandlung mit Reserpin führt zu einer Entleerung aller Katecholaminspeicher und somit zu einer weitgehenden Herabsetzung der NA-Konzentration in allen Teilen des Herzens. Die in den meisten Laboratorien benutzten hohen Dosen reduzieren die Gewebskatecholamine bis auf vernachlässigbar kleine Mengen: Eine Dosis von 5 mg/kg i.p. führt nach 24 Stunden zu einer Entleerung der NA-Speicher um 97 %, wie Messungen von SPILKER (60) an der Katze ergaben. In der Größenordnung entspricht dies nach Angaben der Untersucher dem kardialen NA-Gehalt von chronisch denervierten Katzen 30 Tage nach dem Eingriff. In einem weiten Bereich scheint dieser Effekt aber dosisunabhängig wirksam zu sein, denn auch ein Zehntel der Dosis (0,5 mg/kg) drei Tage lang verabreicht genügt, das Herz vollständig von NA zu befreien, wie am Hund demonstriert (30). Obwohl über die von uns unabhängig vom Körpergewicht gewählten konstanten Dosen zur Wirkung auf das Kaninchenherz keine Untersuchungen vorliegen, war eine äquivalente Dosis (0,1 mg/kg i.p. jeweils sieben Tage lang) imstande, die NA-Speicher von Meerschweinchen-Herzen komplett zu entleeren (69). Auch am menschlichen Myokard führt die chronische Anwendung noch viel kleinerer Dosen (kleiner als 1,0 mg/d) zu einer weitgehenden Entleerung des Katecholamingehaltes (7).

Obwohl histochemisch nicht nachgeprüft, durften wir aber nach den Angaben aus der Literatur mit einigem Recht voraussetzen, daß auch bei unseren Versuchskaninchen die Reduktion der kardialen Katecholamine ausreichend hoch war, den Sympathicus-Einfluß auf das Herz wirksam zu dämpfen, auch wenn wir uns nicht sicher sein konnten, die komplette Speicherentleerung herbeigeführt zu haben. Die EKG-Effekte bestätigen es: Die EKG unserer reserpinisierten Kaninchen erfüllen zwar noch keineswegs die für das reine Vagotonie-EKG geforderten Kriterien (Sinusbradykardie, AV-Block I. Grades, hohe spitze T-Amplitude, Hebungen der ST-Strecke), ihre im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikanten Parameteränderungen sind mit einer Zunahme des Vagotonus aber durchaus vereinbar. Dies sind: Die deutliche Dämpfung der Sinusfrequenz, die Verlängerung der PQ-Intervalle und die, wenn auch nur in den Gruppen mit den höheren Reserpinbeladungen (Gruppe II und III) aufgetretene Zunahme der T-Amplituden. Die augenfällige QRS-Verbreiterung, bei einigen Tieren ja sogar pathologisch verbreitert, paßt nicht in das klassische Bild der Vagotonie. Zusammen mit den anderen Parametern reflektiert sie aber offenbar ein natürliches Reserpin-Potential, in allen Abschnitten des Herzens eine gleichmäßige Verzögerung der Erregungsleitung herbeizuführen.

Trotz der zahlreichen genannten signifikanten Änderungen sind alle abgeleiteten EKG nach Anlegen objektiver Maßstäbe völlig normale EKG - Streifen: Denn bis auf die erwähnten Einzelfälle mit der pathologischen QRS - Verbreiterung, überschreiten die Parameter niemals die Schranken der von LEPESCHKIN (32) angegebenen Normbereiche. Abweichungen von den Befunden anderer EKG - Untersucher nach Reserpintherapie lassen sich unseres Erachtens eben durch dieses scheinbare Paradoxon erklären. Denn bei EKG - Befunden, die allein an den Kriterien der Normalität von Werten orientiert sind, wird man - am Beispiel des Reserpin - nur die Frequenz als den einzigen unter der Therapie veränderten EKG - Parameter finden; das Auftreten einer Sinusbradykardie wird als Befund festgehalten, die im Normbereich veränderten Parameter aber als "im wesentlichen unverändert" klassifiziert. Ohne statistische Tests bleiben solche Parameterabweichungen unentdeckt. Es verwundert uns daher nicht, wenn die von uns als hochsignifikant bezeichneten EKG - Veränderungen am Routine - EKG außer der Frequenzminderung durch andere Autoren keine Bestätigung finden (47 , 3).

Im Falle der AV - Überleitungsverlängerung gelang einigen Autoren der Nachweis mit Hilfe eines intrakardialen EKG, COHEN (8) am Menschen, HOFFMANN (21) am Ver-

suchstier. Für die verbreiterte QRS-Komplexe fanden wir keine Bestätigung in der Literatur. Zwar fand GOULD (16) nach His-Bündel Ableitungen beim Menschen, 30 Minuten nach i.v.-Gaben von 1,0 mg bzw. 0,5 mg Reserpin die totale intraventikuläre Überleitungsdauer unverändert, aber seine Ergebnisse sind mit den unseren nicht vergleichbar, denn die Katecholaminentleerung der Gewebsspeicher ist erst nach 24 Stunden maximal (15). Als sicher darf gelten, daß nach Reserpinvorbehandlung sowohl in Muskelfasern wie auch Erregungsleitungsfasern und Erregungsbildungsfasern meßbare Änderungen der elektrischen Aktivität auftreten (68 , 70 , 72). Ein besseres Verständnis des Mechanismus der reserpinbedingten AV-Überleitungshemmung liegt nach Experimenten von HOFFMANN (21) an Hunden vor: Nach dreitägiger Vorbehandlung mit 0,3 mg/kg Reserpin gelang es ihm mittels Ableitung eines His-Bündel-EKG, einen 2:1 Block nachzuweisen infolge einer Verzögerung im AV-Knoten. Die Überleitungszeit intraatrial war geringfügig verlängert, die vom His-Bündel zum rechten Ventrikel ungestört. Nach Atropingabe waren die Effekte deutlich abgeschwächt, wenn auch nicht völlig aufgehoben. Messungen der effektiven Refraktärzeiten in den Vorhöfen, den Ventrikeln und im AV-Überleitungssystem zeigten, daß im atropinisierten Tier der einzige beständige

Reserpineffekt eine geringfügige Zunahme der Refraktärzeit im AV-Knoten war. Diese Ergebnisse wurden vom Autor dahingehend interpretiert, daß die AV-Überleitungshemmung in der Hauptsache durch die Katecholaminentleerung und die ungehinderte Vagusaktivität verursacht ist.

Katecholamine beeinflussen nicht allein die Refraktärzeiten elektrisch erregbarer Zellen, sondern auch ihr Ruhepotential (Membranpotential). Sie führen zu einer Heraufsetzung des Membranpotentials, erhöhen dadurch Anstiegsteilheit (dV/dt), Amplitude und Dauer des Aktionspotentials (21). Für die Reizfortleitung ist daher auch die Höhe des Membranpotentials eine wichtige Determinante. TAYLOR (68) fand nach einwöchiger Vorbehandlung der Tiere mit 0,1 mg/kg/d das Membranpotential von Vorhofzellen von Meerschweinchen signifikant herabgesetzt. Es läßt sich vorstellen, daß gleichartige Mechanismen auch an der Myokardzelle wirksam sein könnten. Mithin ließe sich die von uns beobachtete intraventrikuläre Leitungsverzögerung zwanglos auf die reduzierten myokardialen Katecholamine zurückführen. Die Verzögerung der gleichmäßigen Ventrikelerregung müßte demnach ausschließlich Folge einer Verzögerung der Reizleitung längs der Muskelzellen sein. Dies stünde nicht im

Widerspruch zu den Beobachtungen von HOFFMANN (21), der lediglich für den Abschnitt des ventrikulären spezifischen Erregungsleitungssystems eine Zeitverzögerung ausschließen konnte, als auch zu unseren eigenen nicht, denn auch für einen Block eines der beiden Kammerschenkel fand sich kein Anhalt, vielmehr sprach alles für eine diffuse, gleichmäßige Leitungsstörung. Nur genaue Daten über die elektrophysiologischen Aktivitäten der Myokardzelle nach Reserpinbehandlung können zu einer Klärung beitragen. Unseres Wissens stehen sie noch aus.

Unumstritten ist der frequenzdämpfende Reserpin-Effekt: Hauptverantwortlich ist die Demaskierung des Parasympathicus nach Wegfall des sympathischen Tonus. Dies wurde bereits erwähnt. Weiter ist eine zentrale Wirkung mitbeteiligt, denn Reserpin setzt auch die NA-Spiegel im Hypothalamus herab (23). Auch ein direkter Angriff auf den Sinusknoten ließ sich nachweisen. Die Versuchsanordnung von TUGANOWSKI (73) am isolierten spontanschlagenden Kaninchenschrittmacher beweist es: Die Zugabe von Reserpin auf einen freipräparierten Sinusknoten bewirkte einen progressiven Frequenzabfall bis zum kompletten Schrittmacherstillstand. Durch Zugabe von Noradrenalin gelang die Restitution des Schrittmacherpotentials. Der direkte

Reserpineffekt und seine Umkehrbarkeit durch Noradrenalin auf die spontane Impulsbildung ließ sich auch an der spontanschlagenden isolierten Myokardzelle reproduzieren (43). Aus solchen Versuchen erhellt nicht nur die unentbehrliche Rolle von Noradrenalin bei der spontanen Erregungsbildung jeder dazu befähigten Zelle, sondern auch die direkte Antagonisierbarkeit durch Reserpin.

Aus unseren Ergebnissen ließ sich keine Dosisabhängigkeit auf die von uns festgestellten Reserpineffekte nachweisen: Die kleinste verwandte Dosis (0,1 mg/d) entfaltete nach einer Woche diesselben Effekte wie die vierfache Dosis (Beispiel: Herzfrequenz: -42%). Dies erklärt sich folgendermaßen: Die Gewebskatecholamine werden nur langsam wieder aufgefüllt. Konsequenterweise haben wiederholte Dosen einen kumulativen Effekt, selbst bei Anwendung mit Intervallen von einer Woche und länger (15). Zugleich ist aber auch eine Begrenztheit des Effektes angedeutet. Wird die irreversible Schädigung der NA-speichernden Granula bereits durch die kleinste wirksame Dosis herbeigeführt - wenn auch vielleicht erst aufgrund der kumulativen Wirkung - so kann auch eine vielfach höhere Dosis nichts mehr zusätzlich bewirken. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen vermochte RAAB (48) auch nach Verdoppelung einer prolongiert verabreichten

Dosis Reserpin an herz - und gefäßgesunden Probanden den bereits zutagegetretenen deutlichen bradykarden Effekt nicht weiter zu verstärken.

Zusammenfassend ließe sich Reserpin als ein Therapeutikum bezeichnen mit einer ausgeprägten frequenzdämpfenden Wirkung. Des weiteren scheint es die Erregungsleitung in allen Abschnitten des Herzens gleichmäßig zu verzögern mit Hauptwirkung auf die intraventrikuläre Überleitung. Diese Effekte sind aber weniger markant, da sie pathologische Bedeutung nicht erlangen.

5.3. Einfluß der Hypermagnesiämie auf das EKG

Die mäßige Frequenzsenkung des Sinusrhythmus war von allen beobachteten Hypermagnesiämiewirkungen auf das Herz die beständigste. Dies wird auch durch zahlreiche Mitteilungen anderer Autoren in Arbeiten klinischer und experimenteller Art unter verschiedenen Ansätzen bestätigt (4 , 17 , 34 , 38 , 37 , 39 , 52 , 53 , 62 , 63 , 67 , 20).

Wesentlich beteiligt an ihrem Zustandekommen ist die Blockierung des sympathischen Nervus accelerans am Ganglion stellatum. Die durch die Magnesium - Ionen reduzierte Freisetzung des Transmitters Acetylcholin aus den präganglionären Endungen - im Unterschied zu den adrenergen postganglionären Endungen am Erfolgsorgan sind die präganglionären Endungen des Sympathicus

cholinerg - bewirkt eine verminderte Impulstransmission (62). Mithin wird über die Hemmung des cardioacceleratorischen Tonus eine i n d i r e k t e Wirkung des Magnesiums auf den Sinusknoten entfaltet, dem Schrittmacher des Herzens. Unabhängig hiervon wirken die Magnesium-Ionen auch d i r e k t auf die spontane Impulsbildung des Sinusknotens (50 , 20), da auch das unstimulierte, dezentralisierte Herz durch Magnesiuminfusionen verlangsamt wird (62). Das Kation bewirkt ohne Änderung von Form und Amplitude des Membranpotentials der den Sinusknoten aufbauenden Schrittmacherzellen eine Anhebung des Schwellenpotentials und mithin eine abnehmende Häufigkeit der langsam diastolischen Depolarisation, was sich gleichfalls frequenzmindernd auswirkt (71).

Die These, die Magnesium-Ionen müßten infolge desselben Mechanismus - der Hemmung der Freisetzung cholinergischer Transmitter - auch den p a r a s y m p a t h i s c h e n Tonus des Nervus vagus auf das Herz herabsetzen können, ist aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse in der Praxis sehr umstritten. STANBURY (62) vermochte einen solchen Effekt nicht nachzuweisen, SOMJEN (57) hingegen sah auf Vagus-Reiz auch den negativ chronotropen Effekt durch Magnesium reduziert - in beiden Fällen an der Katze. Offenbar überwiegt aber deutlich die Hemmung des positiv-chronotropen Effektes,

einmal unterstellt, daß eine solche Wirkung auf den Vagus tatsächlich existiert, umso mehr da die frequenzsenkende Magnesiumwirkung dosisabhängig ist. Auch in unseren Versuchen ließ sich durch fortlaufende Erhöhung der Magnesiumkonzentration stets eine weitere Frequenzsenkung erzielen, bis zu einer Konzentration von etwa 10 mval/l um ca. 15-20%; Zahlen, die auch durch andere Untersucher bestätigt werden (52, 53).

Wegen der Frequenzabhängigkeit war die Verlängerung der QT-Intervalle ein erwartetes Phänomen. Die Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeiten ergab jedoch, daß über 40% von ihnen effektiv verlängert waren. Besonders bemerkenswert dabei ist, daß bereits bei Abnahme jeweils der ersten EKG-Streifen, d.h. also noch vor Beginn der Dialyse, acht der zehn Kaninchen QT-Intervalle aufweisen, die pathologisch verlängert sind. Das Serum-Magnesium kann diesmal nicht verantwortlich gemacht werden, es befand sich ja noch im Normbereich. Uns erschien der Einfluß der Narkoseart am wahrscheinlichsten, zumal Untersuchungen von JASINSKI (25) beweisen, daß die von uns ebenfalls benutzten Barbiturat-Narkosen mit großer Gesetzmäßigkeit Veränderungen im EKG verursachen. Sie bestehen in einer effektiven Verlängerung des QT-Intervalls bei unbedeutend veränderter Herzfrequenz, desweiteren in einer Abflachung der T-Wellen. Nach Untersuchung von JASINSKI (25) hält die Verlängerung der QT-Intervalle mindestens sechs Stunden an, so daß auch in unseren - jeweils zweistündigen Versuchen - mit

einem über die gesamte Versuchsdauer anhaltenden Effekt gerechnet werden muß. Eine Depression der T-Wellen ließ sich auch von uns nachweisen: Es liegt nahe, auch hierfür die Barbiturat-Narkose verantwortlich zu machen, denn eine Abhängigkeit vom Serum-Magnesiumspiegel bestand mit Sicherheit nicht.

Die Hemmung der a t r i o v e n t r i k u l ä r e n
Ü b e r l e i t u n g, wie sie von anderen Autoren
an Hunden (39, 17) und am isolierten Kaninchen-
herzen (66) beobachtet worden waren, konnten wir
- bei unseren Kontrolltieren zumindest - nicht bestä-
tigen. Möglicherweise war die erreichte Serumkonzentra-
tion noch nicht hoch genug. SURAWICZ (66) gibt für das
erstmalige Auftreten solcher Störungen ein relativ brei-
tes Konzentrationsintervall von 6-10 mval/l an,
GRANTHAM (17), an Hunden, sah nur gering verlängerte
PQ-Intervalle erst ab 8-9 mval/l. Bei drei Tieren aus
unserer Kontrollgruppe waren Magnesiumkonzentrationen
erreicht worden, die zwischen 9-10 mval/l lagen, aber
auch bei ihnen fanden sich keine wesentlichen Änderun-
gen der PQ-Zeiten. Die starke Variabilität des Auftre-
tens dieser Störung ohne strenge Gebundenheit an eine
bestimmte Magnesiumkonzentration läßt zusätzliche Ab-
hängigkeiten vermuten; diese sind jedoch nicht bekannt.
Auch der zelluläre Wirkungsmechanismus ist nicht klar
definiert: Ältere Untersuchungen (STANBURY, 1950; 63)
diskutierten einen verzögernden Magnesiumeffekt auf

die Überleitungsgeschwindigkeit im Vorhofmuskel und unabhängig davon eine Verlängerung der Refraktärzeiten. Neuerdings (WATANABE, 1972; 78) scheint festzustehen, daß sie das Ergebnis einer Überleitungshemmung allein im AV-Knoten ist mit Verlängerung der effektiven Refraktärzeit. Die Überleitungszeiten im Vorhof und auch vom His-Bündel auf das Purkinje-System bleiben unverändert. Offensichtlich ist für den negativen Dromotropismus des AV-Knotens die Transmissionshemmung sympathischer Efferenzen von gleicher Bedeutung wie sie oben für den Sinusknoten dargelegt wurde - in welchem Maße aber, ist noch nicht erforscht. Bekanntlich ist die Wirksamkeit der efferenten Herznerven am Sinusknoten am ausgeprägtesten und verringert sich allmählich in Richtung auf die tertiären Zentren. Das Zustandekommen der magnesiumabhängigen intraventrikulären Leitungsverzögerung wird nirgends diskutiert, über ihr Auftreten liegen widersprüchliche Ergebnisse vor: MICHON (38) fand die QRS-Dauer nach Magnesiuminfusion beim Menschen in keinem Fall verlängert. Bei den Experimenten von MERKLEN (37) an Kaninchen waren Hemmungen der AV-Überleitung regelmäßig zu beobachten, gleich häufig sogar wie die sinusale Bradykardie, QRS-Verbreiterungen hingegen traten nur sporadisch auf. Bei unseren Versuchen sahen wir sie nicht sehr ausgeprägt, fanden aber doch eine signifikante Korrelation unserer QRS-Verbreiterungen mit dem Serum-Magnesium-

spiegel. Dies wird bestätigt durch eine Reihe von Autoren (56 , 39 , 74 , 66), aber stets fehlen Angaben zum Wirkungsmechanismus. Aufgrund von Beobachtungen, die wir im Verlauf der Hypermagnesiämie an unseren QRS - Komplexen machen konnten, schließen wir aber, daß die Verzögerung der Erregungsleitung im Ventrikel gleichmäßig abläuft. Die Erregungswelle benutzt keine abnormen Wege, sie breitet sich stets entlang dem spezifischen Leitungssystem aus; für einen vollständigen Schenkelblock mit sekundären Veränderungen des ST - T - Abschnittes (diskordante Verlagerung) als Ausdruck der Erregungsrückbildungsströmung bot sich niemals ein Anhalt. Dies stimmt überein mit Beobachtungen von SURAWICZ (66), der bis zu einer Magnesiumkonzentration von 16 mval/l am isolierten Kaninchenherzen nur verbreiterte, niemals formveränderte QRS - Komplexe sah. Eine Abweichung von der normalen QRS - Konfiguration mit dem Auftreten einer breiten S - Zacke entwickelte sich erst bei wesentlich höheren Konzentrationen. Als weitere Hypermagnesiämie - assoziierte EKG - Störungen wurden von anderen Untersuchern beschrieben: Zuerst invers, dann biphasisch veränderte T - Wellen (39), erhöhte T - Wellen (81), Verschwinden der T - Wellen (58), konstant erhöhte R - Zacken (38) und ST - Senkungen (38 , 58). Unsere Experimente konnten sie nicht bestätigen. Zwar stellte sich im Verlauf der Dialyse eine signifikante T - Wellen - Depression ein, die aber nicht mit dem

Serum-Magnesiumspiegel korrelierte; der Einfluß der Barbiturat-Narkose, der zum selben Phänomen führt, fand bereits Erwähnung.

Der Gesamtüberblick gestattet zusammenfassend folgende objektive Aussagen zum Hypermagnesiämie-abhängigen EKG:

1. Das typische H y p e r m a g n e s i ä m i e - E K G existiert nicht. Eine Diagnose mit dem EKG allein ist nicht möglich.
2. Die einzig beständige EKG-Veränderung ist die konzentrationsabhängige sinusale Frequenzminderung. Sie darf als einziges s i c h e r e s Hypermagnesiämiezeichen gelten. Die maximal zu erwartende Frequenzminderung um 15-20% führt in der Regel noch nicht zur Bradykardie.
3. Verlängerung von PQ und Verbreiterungen von QRS sind - obwohl die ihnen zugrundeliegenden Strukturen durch Magnesium beeinflußt werden - fakultativ; mit ihrem Auftreten bis 10 mval/l darf allenfalls gerechnet werden. Ihr frühes Auftreten läßt auf zusätzliche Einflüsse anderer Art schließen. In jedem Fall aber ist für ihre Diagnose ein Vergleichs-EKG erforderlich - da die genannten Veränderungen in der Regel die Grenze zum Pathologischen nicht überschreiten.

5.4. Einfluß der Hypermagnesiämie auf die EKG Reserpin-vorbehandelter Tiere

5.4.1. Beeinflussung der Erregungsbildung

Die Zunahme der Serum-Magnesiumkonzentration bewirkte in allen drei Gruppen, daß die ohnehin infolge der Reserpinmedikation reduzierte Sinusfrequenz noch stärker gedämpft wurde. Bis auf wenige Ausnahmen waren nach zwei Stunden Dialyse die allermeisten Tiere in die Sinusbradykardie geraten. Mit einem solchen Effekt war zu rechnen gewesen, er ist die Konsequenz aus dem gemeinsamen Wirkungsmechanismus: Die Katecholaminentleerung hatte bereits zu einer parasympathischen Dominanz auf den Sinusknoten geführt, die zusätzliche Reduktion des sympathischen Tonus infolge der praeganglionären Blockade des N. accelerans durch Magnesium folgerichtig zu einer weiteren Wirkungsverstärkung. Hinzu kommt die beiden gemeinsame direkte Hemmung der spontanen Impulsbildung des Sinusknotens. Reserpin und Hypermagnesiämie üben daher auf die Sinusfrequenz eine additive negative Chronotropie aus.

Alle Tiere mit einer Serum-Magnesiumkonzentration bis zu 11 mval/l vertrugen diese Frequenzminderung ohne weitere Schäden. Unter den zwölf Tieren aber, bei denen eine Konzentration von über 11 mval/l gemessen worden war, befanden sich vier mit einer Sinusbradyarrhythmie (drei Tiere aus Gruppe III, eines aus Gruppe II).

Offenbar ist bei dieser Konzentration eine toxische Grenze erreicht. Das Bild der Sinusarrhythmie ist regellos, jedem QRS-Komplex gehen gleichartige Sinus-P-Wellen voraus. Die Erregungsformen der Vorhöfe und Kammern bleiben gleich. Die Sinusfrequenz liegt stets unter 80 Schlägen/min.

Die Ursache dieser Rhythmusstörungen ist nicht ganz klar; schon ihr Auftreten im Verlauf der Hypermagnesiämie ist eigentlich überraschend. SURAWICZ (66) sah selbst bei Serumkonzentrationen bis zum 16 fachen als normal keine Rhythmusstörungen, und bei den für eine Hypermagnesiämie als "typisch" geltenden Formen - nach der Häufigkeit der Angaben aus der Literatur - handelt es sich vielmehr um AV-Überleitungsstörungen wie AV-Blöcke unterschiedlicher Grade. Das Auftreten von Bradyarrhythmien ist unseres Wissens noch nicht gemeldet worden. Der Verdacht liegt nahe, die speziell für unsere Versuche gewählte Katecholamindepletion könnte ursächlich dafür verantwortlich sein. Begründet wird dies durch die überragende Rolle, welche Noradrenalin bzw. Adrenalin bei der spontanen Impulsbildung im Sinusknoten haben. Histofluoreszenz-Untersuchungen haben in der Region des Sinusknotens einen Überfluß adrenerger Endungen und chromaffiner Zellen nachgewiesen (1, 2, 24). Die direkte Magnesiumwirkung auf den Sinusknoten wird aber durch Hemmung adrenerger Mechanismen entfaltet, wie HASHIMOTO (20) überzeugend nachwies: Die durch Isoproterenol herbeigeführte positive Chrono-

tropie der Schrittmacheraktivität war durch direkte Perfusion der Sinusknoten-Arterie mit einer Magnesiumlösung antagonisierbar. Wir können uns gut vorstellen, daß eine weitgehende Reduktion der Katecholamine in der Region des Sinusknotens die toxische Schrittmacher-Wirkung der Hypermagnesiämie erleichtert.

Der komplette Schrittmacherausfall war nicht beobachtet worden.

5.4.2. Beeinflussung der Erregungsleitung

Eine frühzeitige Beeinflussung der Erregungsleitung durch die Magnesiumzufuhr war bei allen reserpinisierten Tieren zu erkennen, aber sie war nicht in jedem Fall mit ihr korreliert, so daß sich ein so eindeutiges Bild wie bei der Frequenzwirkung nicht darbietet. Immerhin, bei den PQ-Zeiten ist eine bemerkenswerte Tendenz unverkennbar: In der Versuchsreihe, bei welcher die Tiere lediglich der Hypermagnesiämie ausgesetzt waren, zeigten sich bis zur erreichten Konzentration von 8-10 mval/l die AV-Überleitungszeiten vom Serum-Magnesiumspiegel völlig unbeeindruckt. Bei den reserpinisierten Tieren hingegen, die mit bereits verzögerten AV-Überleitungen gestartet waren, stiegen die Intervalle auch unter der Dialyse kontinuierlich weiter an. Bei allen Gruppen waren die Werte nach zwei Stunden signifikant verlängert, wenn sich signifikante Korrelationen mit der Magnesiumkonzentration auch nur in den

beiden Gruppen mit den höheren Reserpinbeladungen belegen ließ. Diese waren allerdings sehr stark. Überraschenderweise beginnt die Zunahme der PQ-Zeiten bereits zu einem frühen Zeitpunkt und hält bis zum Dialyseende an. Eine Schwellenkonzentration scheint es nicht zu geben. Dies steht in scharfem Kontrast zu allen bekannten Mitteilungen, wonach man mit einem sicheren Auftreten dieser Störung nicht rechnen durfte. Man half sich deshalb mit der Angabe eines breiten Intervalls von 6 - 10 mval/l, innerhalb dessen erste Veränderungen an der AV-Überleitungszeit bemerkbar würden (66); abgesehen von den Autoren, die trotz ausreichender Magnesiumkonzentrationen ihr Erscheinen gänzlich vermißten.

In drei Fällen war es bei uns zu einem AV-Block I. Grades gekommen. Alle beobachteten Fälle wiesen einen Serum-Magnesiumspiegel von mehr als 11 mval/l auf und entstammten der Gruppe III; es lassen sich aber genügend Gegenbeispiele mit z.T. noch höheren Konzentrationen anführen, bei denen normale PQ-Zeiten gemessen wurden. AV-Blöcke höherer Grade traten niemals auf. Zur Begründung für das prompte Eintreten der von uns beobachteten Überleitungsstörung an allen reserpinisierten Tieren, ließe sich einwendend, wenn nicht die absolute Höhe des Serum-Magnesiumspiegels, so vor allem seine Anstiegsgeschwindigkeit anführen. Mit grosser Wahrscheinlichkeit kommt dem aber keine Bedeutung zu, da bei vergleichbaren Magnesiumkonzentrationen, die

in dem einen Fall nach einer Stunde (Gruppe III) im anderen erst nach zwei Stunden Dialyse aufgebaut worden waren, ein signifikanter Unterschied der Werte nicht vorliegt (vgl. Tabelle 8). Für unsere Beobachtung paßt unseres Erachtens eine andere Erklärung besser, denn sie bestätigt früher gemachte Untersuchungen von SOMJEN (57) an Katzen. Er hat feststellen können, daß das Überleitungssystem des AV-Knotens empfindlicher auf das nach Vagus-Stimulation freigesetzte Acetylcholin reagiert, wenn eine Hypermagnesiämie präsent ist. Diesen Effekt beschrieb er als stark genug, partielle AV-Blöcke auszulösen. Der zum künstlich gesetzten Vagusreiz in der Versuchsanordnung von SOMJEN (57) analoge Effekt in unseren Versuchstieren ist der durch die Reserpinbehandlung erhöhte parasymphatische Tonus auf den AV-Knoten. Zusammenfassend bedeutet dies: Die Hypermagnesiämie bewirkt eine Sensibilisierung des AV-Knotens auf Acetylcholin.

Auch auf den AV-Knoten wirken Magnesium und Reserpin synergistisch. Sie haben einen additiven negativen dromotropen Effekt. Der Konzentrationsbereich, in dem dieser Effekt toxisch werden könnte, liegt wahrscheinlich jenseits der von uns beobachteten Arrhythmieschwelle des Sinusknotens, die wir mit 11 mval/l angegeben hatten. In Übereinstimmung mit den Resultaten von SOMJEN (57) war es auch bei unseren Versuchen nur zum Auftreten partieller AV-Blöcke gekommen. Vieles spricht

Tab. 8

Parameter	Magnesiumkonzentration: 6,6 mval/l	
	nach 60 Minuten Dialyse Gruppe I	nach 120 Minuten Dialyse Gruppe III
Frequenz (Schläge/ min.)	136 $\pm$ 40	132 $\pm$ 21 n.s.
PQ - Zeiten (sek.)	0,085 $\pm$ 0,009	0,086 $\pm$ 0,004 n.s.
QRS - Dauer (sek.)	0,040 $\pm$ 0,006	0,046 $\pm$ 0,009 n.s.
QT - Zeiten (sek.)	0,262 $\pm$ 0,064	0,270 $\pm$ 0,030 n.s.
R-Amplitude (mV)	0,62 $\pm$ 0,08	0,84 $\pm$ 0,27 n.s.
T-Amplitude (mV)	0,08 $\pm$ 0,08	0,26 $\pm$ 0,10 p 0,05
T/R (%)	0,14 $\pm$ 0,15	0,34 $\pm$ 0,18 n.s.

Verhalten der EKG - Parameter bei einem nach unterschiedlichen Dialysezeiten erreichten gleichen Serum - Magnesiumspiegel (Bewertung der Anstiegssteilheit)

für eine geringe^{-re} Verwundbarkeit des AV-Knotens, wofür die vergleichsweise geringe Wirksamkeit der efferenten Herznerven auf diesen Abschnitt des Herzens eine Erklärung sein könnte.

Betrachtungen dieser Art gelten selbstverständlich nur für das gesunde Herz, sie leiten aber direkt über zu einem klinischen Aspekt: Denkbar ist der Fall einer Hypermagnesiämie, bei welchem die Auslösung eines ausreichend starken Vagusreizes ein teilweises oder sogar vollständiges Versagen der Atrio-ventrikulären Konduktion zur Folge hat. Schlimmstenfalls wäre sofortiger Herzstillstand die Folge. Hierzu noch einmal das bereits zitierte Beispiel von RANDALL (49): Er beobachtete unter laufender Magnesiuminfusion, bei einer Serum-Konzentration von nur 4,8 mval/l eine vorübergehende Asystolie. Vorausgegangen war eine exzessive PQ-Verlängerung. Angesichts unserer Diskussion ist die Möglichkeit auch solch extremer Beispiele aus der Praxis einsichtiger. Weiter muß man zur Erkenntnis gelangt sein, daß in derartigen Fällen der Grad der Hypermagnesiämie nicht wirklich ausschlaggebend war. Die Ergebnisse, die über die intraventrikuläre Überleitungsdauer vorliegen, sind sehr uneinheitlich, sie vermitteln kein geordnetes Bild. Fest steht, daß auch sie vom Serum-Magnesium betroffen war: Die bereits durch das Reserpin vor Dialyseantritt pathologisch verlängerten QRS-Komplexe verbreiterten sich weiter, neue patho-

logische Verbreiterungen kamen hinzu, unabhängig von der Reserpinbeladung. Die Unterschiede waren immerhin in drei von vier Versuchsreihen signifikant. Aber nur in der Kontrollgruppe und in der Gruppe II waren sie auch magnesiumkorreliert. Im wesentlichen konstant blieb, trotz der Verbreiterungen, die Form der QRS-Komplexe. Selten traten Splitterungen oder Knotungen auf. In keinem Fall gab es den begründeten Anhalt, daß es unter dem zunehmenden Magnesiumeinfluß zum Auftreten eines Schenkelblocks gekommen war. Es handelte sich um normal konfigurierte QRS-Komplexe, die lediglich breiter wurden. Von Bedeutung ist auch, daß trotz der sehr geringen Herzfrequenz und der ausgeprägten AV-Überleitungsverzögerung nach zwei Stunden Dialyse niemals die Automatizität anderer dazu befähigter Zellen geweckt wurde. (Eine 5:1 Extrasystolie bei einem Versuchstier nach einer Stunde Dialyse war nur vorübergehend.) In der Tat: Wir beobachteten niemals supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen. HOFFMANN (21) hatte ähnliches beobachtet an Herzen von reserpinvorbehandelten Kaninchen, bei welchen es während eines asystolischen Intervalls von 90 Sekunden zu keinem "escape beats" gekommen war. Er vermutet, daß Reserpin die Automatizität aller spezialisierten Vorhofsfasern und des gesamten His-Purkinje-Systems unterdrückt. Die automatizitätshemmende Wirkung auf den Sinusknoten und auf die Myokardzelle ist erwiesen und fand bereits Erwähnung.

Unser Eindruck läßt sich wie folgt zusammenfassen:
Sowohl Reserpin wie Magnesium führen zu einer gleichmäßigen Verzögerung der ventrikulären Erregungsausbreitung. Das Ausmaß dieser Verspätung ist unterschiedlich stark, die Reizpropagation bleibt aber in jedem Fall geordnet, es kommt nicht zu inhomogenen Impulsausbreitungen und auch nicht zu heterotopen Erregungsbildungen.

5.4.3. Beeinflussung der Erregungsrückbildung

Eine Beziehung zwischen T-Wellenform und -höhe und dem Magnesiumspiegel ließ sich nicht herleiten. Nur in Gruppe I war die signifikante Amplituden-Depression auch mit einer signifikanten Magnesium-Korrelation verknüpft. In der Kontrollgruppe und in Gruppe II waren die Amplitudendepressionen zwar ebenfalls nachweisbar, aber in keinem Fall erreichten sie ähnlich deutliche Abhängigkeiten. Auch die Bestimmung der relativen T - Amplitude in Prozent von der R-Amplitude vermochte zu einem einheitlicheren Bild nichts beizutragen. In Gruppe III nahmen die T-Amplituden sogar zu. Eine diagnostische Nutzbarkeit kommt der T-Amplitude sicher nicht zu.

In allen Versuchsgruppen waren stark signifikante Verlängerungen der QT-Zeiten aufgetreten. Sie verhalten sich, betreffs Signifikanzen und Korrelationen, wie die Frequenzen. So müssen denn auch die beobachteten Verlängerungen in erster Linie auf die Frequenzdämpfung

zurückgeführt werden, in zweiter Linie auf die QRS - Verbreiterungen - ein Einfluß, der aber schlechter abgeschätzt werden kann.

Die starke Frequenzabhängigkeit kann optisch durch Erstellen eines Frequenz/QT - Diagramms dargestellt werden (s. Abb. 12). In diesem Graph sind alle Einzelbeobachtungen berücksichtigt. Für das Kontrollkollektiv ergibt sich eine lineare Abhängigkeit, da sich alle beobachteten Frequenzen im oberen Bereich bewegen. Bei zunehmender Frequenzminderung folgen die Punkte aber einer Potenzfunktion. Für das Gros der Beobachtungen läßt sich mit Hilfe der von uns angegebenen mathematischen Formeln bei vorgegebener Frequenz exakt die zugehörige QT - Zeit voraussagen. Nach der Formel von SPÖRRI (61) wurde ein Normalintervall für die frequenzkorrigierten QT - Zeiten erstellt. Es ist in Abb. 12 eingetragen. Auf diese Weise wird erkennbar, daß die Mehrzahl der Messungen, unabhängig von der Versuchsreihe, über die gesamte Versuchsdauer pathologisch verlängert ist.

In einem früheren Kapitel war bereits von der QT - verlängernden Potenz der Barbiturat - Narkose die Rede gewesen. Da alle EKG unter Narkose abgeleitet wurden, erklärt sie hinreichend den generalisierten Effekt. Hypermagnesiämie- bzw. reserpinbedingte Effekte sind darüberhinaus nicht erkennbar.

Das auffälligste EKG - Phänomen aber war das Auftreten von in der Amplitude alternierenden T - Wellen.

Mit dem als "elektrischen Alternans" bekannterem Phänomen haben unsere Beobachtungen nichts zu tun. Unter diesem versteht man wechselnde Höhen der Kammerkomplexe. Hierbei ist die R-Amplitude jedes zweiten QRS-Komplexes erniedrigt. Der elektrische Alternans kommt u.a. vor beim Perikarderguß oder bei Tachykardien meist supraventrikulären Ursprungs. Bei der von uns beobachteten Form hingegen handelt es sich isoliert um das Alternieren der T-Wellen ohne Änderung der QRS-Komplexe. Sie ist eine ausgesprochene Rarität und hat bisher nur wenige Beschreiber gefunden (31, 28, 9, 35, 27, 10, 55, 51).

Trotz seiner Seltenheit ist der "T-Alternans" klinisch offenbar eng mit einem bestimmten Krankheitsbild assoziiert: Dem "langen QT-Syndrom" (55), einer seltenen Erbkrankheit, teilweise kombiniert mit Taubheit, die auch JEVALL-LANGE-NIELSEN-SYNDROM genannt wird. Bei dieser Erkrankung können nach emotionalem oder körperlichen Stress synkopale Attacken infolge Kammerflimmerns auftreten. Während das verlängerte QT-Intervall ein ziemlich konstantes Symptom ist, scheint der T-Wellen-Alternans nur im Gefolge einer abrupten Zunahme der sympathischen Aktivität aufzutreten. SCHWARTZ (55) gelang es tatsächlich nach starker elektrischer Stimulation eines der beiden Ganglia stellata und nach Entfernen

beider Nn. vagi , bei der Katze beliebig oft einen T-Wellen-Alternans zu produzieren. Das Zustandekommen unserer Alternans - Zustände im Gefolge einer starken sympathischen Aktivität ist - falls sich nicht eine plötzliche Hypersensibilität auf im Blut kreisende Katecholamine entwickelt haben sollte - durch die Versuchslogik ausgeschlossen: Denn nach stattgehabter weitgehender Katecholaminentleerung durch Reserpin und der Stellatumblockade durch Magnesium fehlt zu einem starken sympathischen Tonus das Substrat. Weiterhin war nach dem SPÖRRI - Kriterium nur in einem Fall die QT - Zeit pathologisch verlängert, in den übrigen Fällen fanden sich normale oder verkürzte QT - Zeiten. Nein, unsere Fälle sind Ausdruck einer gänzlich anderen nosologischen Entität. Von den meisten Autoren wird die Bedeutung von Elektrolytstörungen herausgestellt, vor allem der Hypokalzämie: RICKETTS (51) sah einen T - Alternans im Verlauf einer Hypomagnesiämie bei einem Alkoholiker mit einer Kardiomyopathie. KLEINFELD (28) erhielt bei Kaninchen während induzierter Hypokalzämie verlängerte QT - Zeiten mit dem Auftreten von alternierenden T - Wellen. DOHERTY (9) machte die gleiche Beobachtung bei induzierter Hypokalzämie an Hunden, DOLARA (10) an einer Patientin mit Hypokalzämie und Hypokaliämie nach Gabe von Quinidin. Eine Kontrolle der Serum - Kalziumspiegel war während unserer Versuche nicht

durchgeführt worden. Jedoch, der Ausschluß einer Hypokalzämie als Ursache unserer Fälle wird, mit einer Ausnahme, ermöglicht durch die fehlende QT-Verlängerung. LITTMAN (35) führt alle Alternans-Phänomen auf alternierende zelluläre Mechanismen zurück, infolge unvollständiger Erholung oder pathologisch persistierender Refraktärphasen in einzelnen Myokardabschnitten. Die dieser Deutung zugrundeliegenden Prinzipien sind für unsere Fälle eher akzeptabel: Die EKG - Theorie beschreibt die T - Amplitude als Abbild der Repolarisationsphase des Ventrikel-Aktionspotentials. In dieser Phase wird durch den raschen Kalium - Ionen - Efflux das Ruhemembranpotential schnell erreicht, das Aktionspotential kehrt zur Nulllinie zurück. Die Amplitude ist umso größer je rascher die Depolarisation zum Ruhemembranpotential zurückgeführt wird. Dieses Verständnis ist sehr wichtig, denn in enger Anlehnung an LITTMAN (35) sehen auch wir im Wechsel der T - Amplituden, phasenweise, in einem festen Frequenz - Verhältnis auftretende Repolarisationsstörungen. Sowohl vom Reserpin (40 , 41) wie vom Magnesium (78) sind Einflüsse auf die Repolarisation des Myokards bekannt. Sie wirken beide verlängernd auf ihre Dauer. MISU (40 , 41), der besagte Reserpinwirkung beobachtete, vermutete von daher, daß den endogenen Katecholaminen eine wichtige

Rolle bei der Regulierung des Repolarisationsablaufs zukommen müsse. Diesen Gedanken möchten wir aufgreifen und ihn auf unsere Fälle übertragen: Es wäre denkbar, daß einzelne exponierte Myokardabschnitte (Ursache der Exposition: O_2 - Minderversorgung? Vgl. weiter unten), nachdem die regulative Kraft der endogenen Katecholamine durch die Reserpinvorbehandlung weitgehend entfällt, bei zunehmender Belastung durch den Magnesium-Exzess ab einer kritischen Konzentration mit einer Störung der Repolarisationsabläufe antworten. Das Alternieren könnte Ausdruck einer kritischen toxischen Grenze sein: Die Zellen haben sich jeweils im nächsten Herzzyklus wieder "erholt", die Membranverhältnisse sind für die Dauer einer vollständigen Depolarisation wieder stabilisiert.

In diesem Zusammenhang soll das Auftreten von Veränderungen der ST - Strecke diskutiert werden: Signifikante ST - Senkungen als Zeichen von Innenschichtschäden des Myokards sahen wir nur bei Tieren aus Gruppe II und Gruppe III. Auch alle Tiere mit alternierenden T - Wellen wiesen signifikante ST - Senkungen auf. Ursächlich verantwortlich gemacht werden müssen unseres Wissens die parallel zum Magnesiumanstieg fortschreitenden Hypotonie, die bei allen Tieren in allen Versuchsreihen beobachtet wurde, und die Ateminsuffizienz, die nur in den Gruppen II und III bei fortgeschrittener Dialysezeit auftrat - wohl infolge der nur in diesen

Gruppen erreichten hohen Magnesiumkonzentrationen und bei einigen Tieren den vorzeitigen Versuchsabbruch notwendig machte (ab 11 - 13 mval/l). Dies steht in Einklang mit Angaben von RANDALL (49), daß fallweise bereits ab Magnesiumkonzentrationen von 10 mval/l eine schwere Ateminsuffizienz auftreten kann. Nach allgemeiner Überzeugung geht der Atemstillstand aber in jedem Fall dem Herzstillstand voraus, was wir in unseren Versuchen bestätigt fanden.

5.4.4. Einfluß der Reserpindosis

Die bisherige Diskussion hat gezeigt, daß keine wesentlichen Abhängigkeiten von der Höhe der Reserpindosis zu bestehen scheinen, dies gilt mit Sicherheit für den Magnesiumkonzentrationsbereich bis 10 mval/l. Bei einer gleichen Konzentration von 6,6 mval/l in Gruppe I und Gruppe III gab es außer Unterschieden in der T-Amplitude sonst keine signifikant unterscheidbaren Parameteränderungen.

Bei den ernsteren Störungen wie Sinusbradyarrhythmie und T-Alternans-Phänomen ist ein von der Reserpindosis abhängiger Effekt dagegen nicht so sicher auszuschließen. Weil sie jedesmal mit Konzentrationen über 11 mval/l assoziiert waren, konnten sie in Gruppe I nicht gesehen werden, denn dort war bei keinem Tier eine so hohe Konzentration erreicht worden. Aber wenn

sie auch sowohl in Gruppe II und Gruppe III beobachtet wurden, so doch jedesmal bevorzugt in Gruppe III; dies gilt besonders für die Sinusbradyarrhythmie mit dem häufigeren Auftreten im Verhältnis 3:1

Ein anderer wichtiger Aspekt ist das Auftreten der drei AV-Blöcke I.Grades nur in Gruppe III. Ein statistischer Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen bei einem mittleren Magnesiumspiegel von 10,7 mval/l nach zwei Stunden zeigt nur zwei signifikante Abweichungen: Höhere Amplituden in Gruppe III, was wenig besagt wegen der großen Unterschiede durch alle Gruppen, und eine stärkere Hemmung der atrioventrikulären Überleitungszeit in Gruppe III ($p < 0,05$) (vgl. Tab. 9). Der Allgemeineindruck ist, daß die gewählte Reserpin-dosis im mittleren Konzentrationsbereich bis 10 mval/l die Hypermagnesiämie-bedingten EKG-Veränderungen lediglich betont, aber nicht wirklich verändert. Im höheren Konzentrationsbereich über 10 mval/l alarmieren das dreimal so häufige Auftreten von Sinusbradyarrhythmien in Gruppe III (im Vergleich zu Gruppe II) und die auch nur in dieser Gruppe zur Beobachtung gekommenen AV-Blöcke I.Grades. Sie geben Anlaß zu der Vermutung, daß auf die sensibleren Schaltstationen der Erregungsbildung und -leitung (Sinusknoten und AV-Knoten) ein zusätzlicher toxischer von der Dosis abhängiger Reserpineffekt beteiligt ist.

Tab. 9

Parameter	Magnesiumkonzentration 10,7 mval/l	
	Gruppe II	Gruppe III
Frequenz (Schläge/min.)	106 $\pm$ 36	77 $\pm$ 37 n.s.
PQ - Zeiten (sek.)	0,087 $\pm$ 0,009	0,100 $\pm$ 0,016 p 0,05
QRS - Dauer (sek.)	0,043 $\pm$ 0,004	0,051 $\pm$ 0,011 n.s.
QT - Zeiten (sek.)	0,333 $\pm$ 0,091	0,384 $\pm$ 0,099 n.s.
R-Amplitude (mV)	0,80 $\pm$ 0,44	0,70 $\pm$ 0,20 n.s.
T-Amplitude (mV)	0,21 $\pm$ 0,07	0,30 $\pm$ 0,10 p 0,05
T/R (%)	0,30 $\pm$ 0,15	0,47 $\pm$ 0,20 n.s.

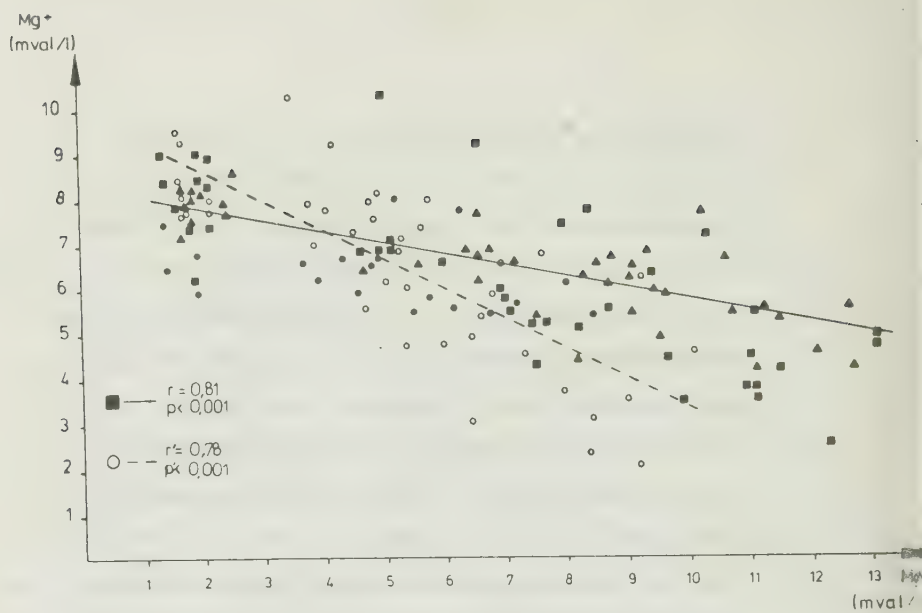
Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen bei einem in beiden Fällen nach zwei Stunden Dialyse erreichten gleichen Serum-Magnesiumspiegel zwischen Tieren mit unterschiedlicher Reserpinbelastung.

5.5. Einfluß der Hypermagnesiämie auf das Kationenverhalten

Das von PIES (46) und LISON (34) eingeführte Modell zur Durchführung von Kleintieranalyse, das wir in unseren Versuchsreihen ohne Änderung übernommen haben, hat sich von der Zielsetzung her bewährt. Außer der induzierten Hypermagnesiämie war es zu unwesentlichen Schwankungen der anderen Elektrolyte in Serum und Erythrozyten gekommen. Signifikant waren nur folgende Abweichungen: Erstens, eine geringe Abnahme des Serum-Natriums, aber nicht in allen Versuchsreihen. Wie WALLACH (76), der dasselbe Phänomen an einer bei Hunden induzierten Hypermagnesiämie beobachtete, vermuten wir weniger einen direkten Magnesiumeffekt, sondern sehen dies eher als Ausdruck einer Wasserverschiebung vom intrazellulären in den extrazellulären Raum.

Zweitens, die in allen Versuchsreihen auftretende Änderung des intraerythrozytären Magnesiums. Sie erscheint uns bedeutungsvoller: Wie LISON (34) - ebenfalls im Verlauf einer Hypermagnesiämie - so mußten auch wir eine rückläufige Magnesiumkonzentration in den Erythrozyten zur Kenntnis nehmen, denn überraschenderweise kam es trotz des wachsenden Gradienten längs der Erythrozytenmembrane nicht zum erwarteten Ansteigen der Magnesiumkonzentration in den Erythrozyten. Vielmehr:

Der Magnesiumgehalt nahm stetig ab, vereinzelt entstand sogar der Eindruck, je größer der Gradient umso beschleunigter. Die in allen Versuchsreihen signifikante Negativkorrelation beider Größen deutet auf einen Hypermagnesiämie - Effekt hin (vgl. Abb.25). Formale Zusammenhänge gestatten zwar noch keinen Kausalnexus, aber im ablaufenden Geschehen - mittelbar oder unmittelbar - eine Folge der Hypermagnesiämie zu sehen, liegt nahe. LISON (34) hat schon ähnliches vermutet. Seiner Meinung nach handelt es sich um den Ausdruck des stoffwechselsupprimierenden Magnesiumeffektes, der zur Steigerung der Überlebenszeit von Gewebekulturen bereits nutzbringend Verwendung fand. Im folgendem soll einem anderen Gedanken nachgegangen werden; vorher muß aber mit einer alten Vorstellung gefochten werden: Dem Primat des Gradienten. Denn Magnesium - Ionen müssen sich nicht notwendigerweise längs eines durch das Serum - Magnesium gesetzten Gradienten bewegen. Beobachtungen an dialysepflichtigen Patienten liefern nämlich starke Hinweise für unabhängige Reaktionsweisen des intraerythrozytären Magnesium - Stoffwechsels. Aus der Erfahrung mit niereninsuffizienten Patienten weiß man, daß neben den meist nur gering erhöhten Serum - Magnesiumkonzentrationen in vielen Fällen auch eine Erhöhung der Erythrozytenkonzentration vorliegen kann (6 , 26 , 54 , 45 , 81 , 64). Lassen sich schon durch einmalige Dialyse mit einem magnesiumarmen Dia-



Beziehungen des erythrozytären Magnesiums zum
Serum - Magnesiumspiegel

lysat die erhöhten Serumwerte auf Normalwerte senken (45), so gelingt dies mit den erhöhten Erythrozyten-Werten entweder gar nicht (6, 26) oder erst nach mehrwöchiger Dialyse (5). Sofortige Änderungen werden nur am Plasmaverhalten sichtbar - ein ähnlich schneller Abfall des Erythrozyten-Magnesiums in den Normbereich ließ sich selbst bei Anwendung eines magnesiumfreien Dialysats nicht erreichen (64). Laut Untersuchungen von DUNN (11) am Beispiel der Hypomagnesiämie dauert es drei Wochen bis die Anpassung seitens des Erythrozyten-Magnesiums an einen durch Dialysen gesetzten neuen Plasmaspiegel stattgefunden hat. Folgerichtig fand man bei dialysepflichtigen Patienten auch keinerlei Beziehungen zwischen der Änderung der extrazellulären und der intrazellulären Magnesiumspiegel (26). Die Ursache für ein solches verzögertes Verhalten sieht STEWART (64) in einer relativen Impermeabilität der Erythrozytenmembran für Magnesium-Ionen, BLOMFIELD vermutet (5) ein reines Diffusionsgleichgewicht, wonach die Bewegungen ionisierten Magnesiums nicht an einen aktiven Prozeß gekoppelt wären. Weitere Argumente liefern in-vitro-Beobachtungen mit dem Isotop Magnesium 28, wonach reife Erythrozyten nennenswerte Magnesiummengen nicht aufzunehmen mehr imstande sind. (13). Der Prozeß der Magnesiumbeladung erfolgt offenbar nur im Knochenmark. Offensichtlich wirken die Faktoren, die bei der Niereninsuffizienz für die Erhöhung des erythrozytären

Magnesiums verantwortlich sind, nicht auf die im peripheren Blut zirkulierenden Erythrozyten ein, sondern auf die im Knochenmark heranreifenden roten Vorstufen (19).

Die ausgebliebene intrazelluläre Magnesiumakkumulation, wie wir sie beobachten konnten, wäre hiermit ausreichend erklärt, nicht jedoch der gegen einen Gradienten stetige Konzentrationsabfall. Das Phänomen, daß dieses Verhalten eben nicht verzögert, sondern parallel mit dem Serumanstieg abläuft, läßt doch an die Beteiligung eines aktiven Prozesses denken. Die Existenz aktiver Prozesse beim Magnesiumtransport konnte z.B. in der E.coli-Zelle nachgewiesen werden. Über einen stoffwechsel-abhängigen Prozeß via Carrier oder Porenkanal findet der Magnesiumaustausch statt (42).

Warum ist unbekannt, aber die Aufrechterhaltung eines normalen Gewebsmagnesiumspiegels im Verlauf einer Hypermagnesiämie ist offenbar fundamental. WALLACH (77) fand aufgrund von Untersuchungen über die Verteilung radioaktiv markierten Magnesiums Hinweise, daß beim Magnesiumtransport beteiligten Zellstrukturen bei Präsenz hoher extrazellulärer Magnesiumkonzentrationen die Fähigkeit entwickeln, die fraktionierte Influx-Rate für Magnesium zu reduzieren, mit dem Erfolg, daß die Magnesiumakkumulation in der Zelle ausbleibt.

Selbst die Existenz von Zellen mit der Steigerung der Magnesium-Efflux-Rate ist bekannt geworden, was zellkinetische Untersuchungen (in vitro an der Rattenleber und in vivo am Hundepankreas) belegen können (76). Die beteiligten chemischen Abläufe sind noch weitgehend unbekannt. Beobachtungen dieser Art beweisen aber die Existenz einer durch die Hypermagnesiämie initiierten "reziproken adaptiven Antwort der Zelle" (76). Gleichartige Flußraten-Messungen an Erythrozyten unter den Bedingungen der Hypermagnesiämie stehen noch aus. Die allgemeine Diskussion wird bis dahin aber weitergehen.

5.6. Einfluß der Reserpinbehandlung auf das Kationenverhalten

Bei allen Tieren ohne Ausnahme führte die einwöchige Behandlung mit Reserpin zu einer stark signifikanten Abnahme des Serum-Kaliums. Sie waren alle in geringem Grad hypokaliämisch geworden. Die übrigen Elektrolyte in Serum und Erythrozyten schwankten ohne signifikante Abweichungen. Die Ursache für diese Beobachtung ist völlig unklar. Eine diätetische Ursache ist unwahrscheinlich: Die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser und Futter (Mischfutter).

Eine hypokaliämische Wirkung des Reserpins ist bisher noch nicht beschrieben worden - wir beschränken uns an dieser Stelle auf ihre Mitteilung.

6. Zusammenfassung

Insgesamt 25 gesunde Kaninchen waren eine Woche lang mit unterschiedlichen Dosen des Antisymphathotonikums Reserpin behandelt worden. Anschließend wurden sie insgesamt zwei Stunden mittels Hämodialyse steigenden Serum-Magnesiumkonzentrationen ausgesetzt. Der Einfluß der Hypermagnesiämie auf das EKG-Verhalten solcherart behandelter Tiere war mit dem Hypermagnesiämie-EKG unbehandelter Tiere verglichen worden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Magnesium und Reserpin entfalten auf Sinus- und AV-Knoten einen starken Wirkungssynergismus: Sie wirken additiv negativ chronotrop und dromotrop. In einem Konzentrationsbereich über 11 mval/l ist magnesiumabhängig mit toxischen Effekten zu rechnen: Sinusbradyarrhythmien und AV-Blöcke I. Grades waren beobachtet worden. Ihr zahlenmäßig häufiges Auftreten bei den Tieren mit der höchsten Reserpinbelastung läßt auf Dosisabhängigkeiten auch seitens des Reserpins schließen.

Die ventrikuläre Reizleitungsdauer war gleichfalls beeinflußt, häufig waren über die Norm verbreiterte QRS-Komplexe zu sehen, eine strenge Abhängigkeit vom Magnesiumspiegel besteht aber nicht. Ebenfalls bei

Magnesiumkonzentrationen über 11 mval/l war es mehrmals zum Auftreten von in der Amplitude alternierenden T-Wellen gekommen ("T-Alternans"). Das häufige Auftreten dieses sonst sehr seltenen EKG-Phänomens in unseren Versuchsreihen läßt auf eine einheitliche Pathogenese in der Repolarisationsphase des ventrikulären Aktionspotentials schließen. Vermutet wird ein toxischer Magnesiumeffekt in Zusammenhang mit der durch Reserpin herbeigeführten ventrikulären Katecholaminentleerung.

Die experimentelle Hypermagnesiämie verursachte in allen Versuchsreihen eine signifikante Abnahme des intraerythrozytären Magnesiumgehaltes. Die Ursache für dieses Phänomen ist unbekannt, ein hypermagnesiämie-initiiertes Effekt wie er bereits für andere Gewebearten beschrieben worden ist, wird nicht ausgeschlossen. Ein gleichfalls signifikanter Abfall des Serum-Natriums wird nicht in Zusammenhang mit der Hypermagnesiämie gebracht, sondern ist offenbar methodisch bedingt.

Vergleichende EKG-Untersuchungen von behandelten und nicht-behandelten Tieren bestätigen die bereits bekannten Reserpin-Effekte auf Sinusfrequenz und AV-Überleitung, darüberhinaus wird aber eine deutliche Hemmung auf die ventrikuläre Reizleitung beschrieben, so daß das Reserpin als ein Therapeutikum betrachtet werden sollte mit einem gleichmäßig hemmenden Effekt

auf die Reizleitung in allen Abschnitten des Herzens. Klinische Konsequenzen aus den Ergebnissen ergeben sich fast ausschließlich für die Praxis der Behandlung von niereninsuffizienten Patienten, bei denen eine Hypertonie mit Reserpin eingestellt ist: Die oligurisch urämische Phase, wo regelmäßig mit dem Auftreten von Hypermagnesiämien gerechnet werden muß, kann zum Absetzen des Medikaments zwingen, vor allem bei Patienten mit Reizleitungsstörungen in den EKG-Befunden. Ernste hypermagnesiämie-bedingte Komplikationen können im Wirkungssynergismus mit Reserpin unerwartet und plötzlich auftreten. Bei Patienten ohne Vorgeschichte werden häufigere Kontrollen des Serum-Magnesiumspiegels für ausreichend gehalten. Toxische Komplikationen sind bei Magnesiumkonzentrationen über 10-11 mval/l zu erwarten. Solche Spiegel findet man in praxi aber nur bei Niereninsuffizienten, die zusätzliche magnesiumhaltige Therapeutika erhalten. Diese sind daher in jedem Fall kontraindiziert.

7. Literaturverzeichnis

1. ANGELAKOS, E.T.,
Regional distribution of catecholamines in dog
heart,
Circulat. Res. 16: 39 - 44 (1965)
2. ANGELAKOS, E.T./FUXE, K./TORCHIANA, M.L.,
Chemical and histochemical evaluation of distribution of catecholamines in the rabbit and guinea pig hearts,
Acta physiol. scand. 59: 184 - 192 (1963)
3. BAUMBERGER, W.,
Erfahrungen mit dem Rauwolfiaalkaloid Reserpin
("Serpasil") bei chronischen Geisteskranken,
Inaugural - Dissertation der Universität Zürich
1955
4. BERNS, A.S./KOLLMEYER, K.R.,
Magnesium - Induced Bradycardia,
Ann. Intern. Med. 85 (6): 760 - 1 (1976)
5. BLOMFIELD, J./WILKINSON, C./STEWART, J.H./
JOHNSON, J.R./WRIGHT, R.C.,
Control of the hypermagnesaemia of renal failure by
maintenance haemodialysis,
Med. J. Aust. 1: 854 - 8 (1970)

6. CATTO, G.R.D./REID, I.W./MAC LEOD M.,
The effect of low magnesium dialysate on plasma,
ultrafiltrable, erythrocyte and bone magnesium
(oncentrations from patients on maintenance
haemodialysis),
Nephron 13: 372-81 (1974)
7. CHIDSEY, C.A./BRANNWALD, E./MORROW, A.G./MASON, D.T.,
Myocardial norepinephrine concentration in man.
Effects of reserpine and of congestive heart
failure,
New Engl. J. Med 269: 653-8 (1963)
8. COHEN, S.J./YOUNG, M.W./LAU, S.H./HAFT, J.I./
DAMATO, A.N.,
Effects of reserpine therapy on cardiac output and
atrioventricular conduction during rest and controlled
heart rates in patients with essential hypertension,
Circulation 37: 738-46 (1968)
9. DOHERTY, J.E./HARA, M.,
The effect of citrate infusion on the electrocar-
diogram of the hypothermic and normothermic dog,
Am. Heart J. 61: 225 (1961)
10. DOLARA, A./POZZI, L.,
Electrical alternation of T-wave without change
in QRS-complex,
Brit. Heart J. 33: 161-3 (1971)

11. DUNN, M.J./WALSER, M.,
Magnesium depletion in normal man,
Metabolism 15 : 884 - 895 (1966)
12. FISH, C.,
Relation of electrolyte disturbances to cardiac
arrhythmias,
Circulation 47 : 408 - 419 (1973)
13. GINSBURG, S./SMITH, J.G./GINSBURG, F.M./
READON, J.Z./AIKAWA, J.K.,
Magnesium Metabolism of human and rabbit
erythrocytes,
Blood 20 : 722 - 9 (1962)
14. GOFFERJE, H.,
Störungen des Magnesiumhaushaltes. Pathologie,
Diagnostik und Therapie,
Med. Welt 27 : 1344 (1976)
15. GOODMAN, L.S./GILMAN, A.,
The pharmacological basis of therapeutics,
MacMillan Publishing Co, Inc., New York, Toronto,
London 1975 (5th edition)
16. GOULD, L./REDDY, C.V.R./GOMPRECHT, R.F.,
The effects of Reserpine on atrioventricular
Conduction in man,
Angiology 26, No. 5, 377 - 384 (1975)

17. GRANTHAM, J.J./TU, W.H./SCHLOERS, P.R.,
Acute magnesium depletion and excess induced by
hemodialysis,
Amer. J. Physiol. 198 (6) : 1211 - 6 (1960)
18. HÄGGENDAL, J./DAHLSTRÖM, A.,
The recovery of the capacity for uptake-retention
of (^3H) noradrenalin in rat adrenergic nerves
after reserpine,
J. Pharm. Pharmac. 24 : 565 - 574 (1972)
19. HÄNZE, S.,
Magnesiumhaushalt bei Nierenerkrankungen,
in: Klinik des Wasser-, Elektrolyt-, und Säure -
Basenhaushaltes, hrsg. v. H.ZUMKLEY, Stuttgart 1977
20. HASHIMOTO, K./SUZUKI, Y./CHIBAS, S.,
Influence of calcium and magnesium ions on the
sino-atrial node pacemaker activity of the canine
heart,
The Tôhoku Journal of Experimental Medicine 113 :
187 - 196 (1974)
21. HOFFMANN, B.F./SINGER, D.H.,
Appraisal of the effects of catecholamines on
cardiac electrical activity,
Ann N.Y. Acad. SCI 139 (3) : 914 - 939

22. HUISMANS, B.D.,
Magnesium (Physiologie, Klinik),
Med. Welt 24 (42): 1594 - 7 (1973)
23. INGENITO, A.J./BARRETT, J.P./PROCITA, L.,
Centrally mediated peripheral hypotensive effects
of Reserpine and Hydralazine when perfused through
the isolated in situ cat brain,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 170 (2): 210 - 220 (1969)
24. JACOBOWITZ, D.,
Histochemical studies of the relationship of
chromaffin cells and adrenergic nerve fibres to
cardiac ganglia of several species,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 158: 227 - 240 (1967)
25. JASINSKI, B./GRAUWILER, J.,
Veränderungen im Elektrolyt-Kardiogramm des
Meerschweinchens während der Barbiturat-Narkose,
Cardiologia 37: 23 - 32 (1960)
26. JOHNY, K.V./LAURENCE, J.R./O'HALLORAN, M.W./
WELLBY, M.L.,
Effect of haemodialysis on erythrocyte and plasma
potassium, magnesium, sodium and calcium,
Nephron 8: 81 - 90 (1971)

27. KIMURA, E./YOSHIDA, K.,
A case showing electrical alternans of the
T-wave without changes in the QRS-complex,
Am. Heart J. 65 : 391-5 (1963)
28. KLEINFELD, M./GROSS, M.,
Electrocardiographic manifestations of hypo-
calcemia produced with ethylenediamine tetraacetic
acid,
Am. J. Physiol. 187 : 479 (1956)
29. KNORRING, J.v./KUHLBÄCK, B.,
Correlation between the hyperkalaemic ECG-changes
and the potassium, magnesium and calcium levels in
the serum in renal failure,
Acta Medica Scandinavia 182 : 539-547 (1967)
30. KRAYER, O./PAASONEN, M.K.,
Direct cardiac action of Reserpine,
Acta physiol. Scandinav. Suppl. 145, 42 : 88 (1957)
31. LEPESCHKIN, E.,
Electrocardiographic observations on the mechanism
of the electrical alternans of the heart,
Cardiologia 16 : 278 (1950)
32. LEPESCHKIN, E.,
Modern elektrokardiography. I,
Williams & Wilkins Company Baltimore 1951

33. LIM, P./CHIR, B./DONG, S./KHOO, O.T.,
Intracellular magnesium depletion in chronic
renal failure,
New Engl. J. Med. 280 : 981 - 4 (1969)
34. LISON, A.E./KNOLL, O./AHLBRAND, P.F./ZUMKLEY, H.,
Tierexperimentelle Störungen des Magnesium-
Haushaltes,
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82,1 : 912 - 5 (1976)
35. LITTMANN, D.,
Alternation of the heart,
Circulation XXVII : 280 - 291 (1963)
36. LOSSE, H./KOENIG, W.,
Das Verhalten des Serum-Magnesium-Spiegels bei
akuten und chronischen Nierenerkrankungen,
Dtsch. Med. Wschr. 86 : 824 - 7 (1961)
37. MERKLEN, F.P./BERTHAUX, P./MAURAT, J.P.,
Bradycardie sinusale et dissociation auriculo-
ventriculaire par hypermagnesemie experimentale
chez le lapin,
Compt. rend. Soc. biol. 149 : 2087 (1951)
38. MICHON, P./LARCAN, A.,
Effets de la recharge magnésienne sur l'équilibre
ionique l'electrocardiogramme et les courbes
intensité - durée,
Ann. biol. clin. 16 ; N° 10-12 : 605 - 635 (1958)

39. MILLER, J.R./VAN DELLEN, T.R.,
Electrocardiographic changes following the intra-
venous administration of magnesium sulfate,
J. Lab. Clin. Med. 26 : 1116 - 1120 (1940)
40. MISU, Y.,
Recovering effect of acetylcholine on the
depressed atrial transmembrane potential of the
reserpinized rabbit by the adrenolytics,
Jap. J. Pharmacol. 14 : 43 - 55 (1964)
41. MISU, Y./TANAKA, C./TAKAORI, S.,
Effects of dichloroisoproterenol and phenoxyben-
zamine on the transmembrane potentials of the
isolated rabbit's heart,
Jap. J. Pharmacol. 15 : 176 - 186 (1965)
42. NELSON, D.L./KENNEDY, E.P.,
Magnesium transport in escherichia coli,
J. biol. Chem. 246 : 3042 - 9 (1971)
43. NODA, C./YUGARI, Y.,
Effect of catecholamines in restoring the breathing
of cultured rat heart cells treated with Reserpine,
Jap. J. Pharmacol. 23 (6) : 839 - 846 (1973)

44. PASCHEN, K.,

Die Bestimmung von Magnesium im klinischen Labor
deutscher Krankenhäuser. Ergebnisse einer
Umfrage,
2.Hohenheimer Magnesium-Symposium 1978

45. PASCHEN, K./HENNING, H.V./QUELLHORST, E./

SCHELER, F.,

Veränderungen der Calcium- und Magnesiumkonzentra-
tionen im Plasma und in Erythrozyten während
der Hämodialyse,
Klin. Wschr. 49: 1314-8 (1971)

46. PIES, H.R.,

Verhalten der extra- und intrazellulären
Elektrolytkonzentrationen sowie des Elektrokardio-
gramms unter experimentellem Kaliumentzug und
Kaliumzufuhr mittels Hämodialyse,
Inaugural - Dissertation der Universität Münster,
1978

47. PLUMMER, A.J./EARL, A./SCHNEIDER, J.A./

TRAPOLD, J./BARRETT, W.,

Pharmacology of Rauwolfia alkaloids including
Reserpin,
Ann. N.Y. Acad. SCI. 59: 8-21 (1954)

48. RAAB, W./MARCHET, H./HERRLICH, H.C.,
Effect of Reserpine and Syrosingopine on rate
and contractility of the human heart,
Amer. J. Cardiol. 7 : 404 - 411 (1961)
49. RANDALL, R.,
Hypermagnesemia in renal failure. Etiology and
toxic manifestations,
Ann. Intern. Med. 61 : 73 - 88 (1964)
50. REITER, M./NOË, J.,
Die Bedeutung von Calcium, Magnesium, Kalium und
Natrium für die rhythmische Erregungsbildung im
Sinusknoten des Warmblüterherzens,
Pflügers Archiv 269, 366 - 374 (1959)
51. RICKETTS, H.H./DENISON, E.K./HAYWOOD, L.J.,
Unusual T-wave abnormality.
Repolarization alternans associated with hypo-
magnesemia, acute alcoholism and cardiomyopathy,
J.A.M.A. 207 : 365 (1969)
52. SCHAER, H.,
Die Wirkung von Magnesium auf die spontane
Impulsbildung im Sinusknoten des Meerschweinchen-
herzens in Abhängigkeit von der Natrium- und
Calciumkonzentration,
Helv.Physiol.Pharmacol.Acta 25 (2) CR 223 - 5 (1967)

53. SCHMIDT, H.D./SCHMIER, J./SCHMITZ, S.,
Chronotrope Wirkung von Calcium und Magnesium
am isolierten Hundeherzen,
Pflueger Arch. Ges. Physiol. 284 : 316 - 326 (1965)
54. SCHMIDT, P./KOTZAUREK, R./ZAZGORNİK, J./HYSEK, H.,
Magnesium metabolism in patients on regular
dialysis treatment,
Clin. Sci. 41 : 131 - 9 (1971)
55. SCHWARTZ, P.J./MALLIANI, A.,
Electrical alternation of the T-wave: Clinical
and experimental evidence of its relationship with
the sympathetic nervous system and with the long
Q-T syndrom,
Am. Heart J. 89 (1) : 45 - 50 (1975)
56. SMITH, P.K./WINKLER, A.W./HOFF, H.E.,
Electrocardiographic changes and concentration of
magnesium in serum following intravenous injection
of magnesium salts,
Am. J. Physiol. 126 : 720 (1939)
57. SOMJEN, G.G./BASKERVILLE, E.N.,
Effect of excess magnesium on vagal inhibition and
acetylcholine sensitivity of the mammalian heart
in situ and in vitro,
Nature 217 : 679 - 680 (1968)

58. SOMJEN, G.G./HILMY, M./STEPHEN, C.R.,
Failure to anesthetize human subjects by intra-
venous administration of magnesium sulfate,
J.Pharmacol. Exp. Ther. 154 (3) : 652 - 659 (1966)
59. SÖRENSEN, E./TOUGAARD, L./BRÖCHNER-MORTENSEN, J.,
Iatrogenic magnesium intoxication during 1- -
hydroxycholecalciferol treatment,
Brit.Med. J. 2 (6029) : 215 (1976)
60. SPILKER, B./CERVONI, P.,
Electrical membrane activity and frequency-force
relations in normal, denervated and reserpine -
pretreated cat heart muscle,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 168: 60 - 69 (1969)
61. SPÖRRI, H.,
Der Einfluß der Tuberkulose auf das Elektro-
kardiogramm,
Arch.wiss.prak.Tierheilk. 79 (1944)
62. STANBURY, J.B.,
The blocking action of magnesium ion on
sympathetic ganglia,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 93 : 52-62 (1947)
63. STANBURY, J.B./FARAH, A.,
Effects of the magnesium ion on the heart and on
its response to Digoxin,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 100 : 445 - 453 (1950)

64. STEWART, W.K./FLEMING, L.W.,
The effect of dialysate magnesium on plasma and
erythrocyte magnesium and potassium concentrations
during maintenance haemodialysis,
Nephron 10 : 222 - 231 (1973)
65. SURAWICZ, B.,
Arrhythmias and electrolyte disturbances,
Bull. N.Y. Acad. Med. 43 : 1160 - 1180 (1967)
66. SURAWICZ, B./LEPESCHKIN, E./HERRLICH, H.C.,
Low and high magnesium concentrations at various
calcium levels.
Effect on the monophasic action potential, electro-
cardiogram and contractility of isolated rabbit
hearts,
Circulation Research 9 : 811 - 8 (1961)
67. SZEKELY, P.,
The action of Magnesium on the heart,
Brit. Heart J. 8 : 115 - 124 (1946)
68. TAYLOR, D.A./MORGENTOWN, W.Va.,
The effect of pretreatment with reserpine on the
electrophysiology and drug sensitivity on the
guinea-pig-heart,
Dissertation Abstr. Intern. B 35 , No.4, 1835 (1974)

69. TAYLOR, D.A./WESTFALL, D.P./FLEMMING, W.W.,
The effect of reserpine treatment on the chronotropic and inotropic sensitivities of the perfused guinea-pig-heart to norepinephrine and calcium,
European Journal of Pharmacology 29 (1) : 102-8
1974
70. TODA, N.,
Effects of adrenaline, noradrenaline and reserpine on the transmembrane potentials in both pacemaker and non-pacemaker fibers of the rabbit heart,
Jap. J. Pharmacol. 10 : 78 - 91 (1960)
71. TODA, N./WEST, Th.,
Interaction between Na, Ca, Mg and vagal stimulation in the SA-Node of the rabbit,
Am. J. Physiol. 212 (2) : 424 - 430 (1967)
72. TODA, N./YAMASAKI, Y./FUJIWARA, M.,
Response to sympathetic nerve stimulation and noradrenaline in atria treated with reserpine and in atria from rabbits pretreated with reserpine,
Jap. J. Pharmac. 20 : 517 - 429 (1970)
73. TUGANOWSKI, W./KRAUSE, M./KORCZAK, K.,
The effect of Dibutyryl 3'5' - Cyclic AMP on the cardiac pacemaker, arrested with reserpine and - Methyl - Tyrosine,
Naunyn - Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 280 (1) : 63 - 70 (1973)

74. WACKER, W.E.C./PARISI, A.,
Magnesium metabolism,
New.Engl. J. Med. 278 : 712-7 (1968)
75. WACKER, W.E.C./VALLEE, B.L.,
A study of magnesium metabolism in acute renal
failure employing a multichannel flame spectro-
meter,
New.Engl. J. Med. 257 : 1254-1262 (1957)
76. WALLACH, S./BELLAVIA, J./REIZENSTEIN, D./
GOMPONIA, P.,
Tissue distribution and transport of electrolytes
 Mg^{28} and Ca^{47} in hypermagnesemia,
Metabolism 16 : 451-464 (1967)
77. WALLACH, S./RIZEK, J.E./DIMICH, A./PRASAD, N./
SILER, W.,
Mg-Transport in normal and uremic patients,
J. Clin. Endocr. 26 : 1069-1080 (1966)
78. WATANABE, Y./DREIFUS, L.S.,
Electrophysiological effects of magnesium and its
interactions with potassium,
Cardiovascular Research 6 : 79-88 (London 1972)

79. WESSELS, F.,
Essentielle Hypertonie.
Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese,
Urban und Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1975
80. ZUMKLEY, H.,
Klinik des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-
Haushaltes,
Stuttgart 1977, (Georg Thieme Verlag)
81. ZUMKLEY, H./WESSELS, F./WINTER, R./PALM, D.,
Magnesiumintoxikation bei Niereninsuffizienz,
Med. Klin. 69 : 587 - 592 (1974)

L e b e n s l a u f

- 1953 23.September: Geboren als Sohn der
 Eheleute Gerhard und Hildegard,
 geb. Herzenstiel, in Speyer/Rh.
 Einen Bruder (1954) und eine Schwester
 (1957)
- 1959 15.April: Besuch der Ecole Elementaire
 in Puylobier B.d.Rh. (Frankreich)
- 1962 8.August: Besuch der Sophienschule
 in Frankfurt/Main
- 1963 21.August: Besuch der Volksschule
 Bruchköbel
- 1964 7.April: Besuch der Augustiner-Schule
 in Friedberg/Hess.
- 1972 2.Juni: Abitur
 15.Oktober: Biologiestudium in Konstanz
- 1973 15.April: Medizinstudium an der Westfälischen-
 Wilhelms-Universität Münster
- 1975 20.März: Ablegung der ärztlichen Vor-
 prüfung in Münster
- 1979 9.Mai: Ablegung des medizinischen Staats-
 examens in Münster
 1.Juni: Aufnahme der Tätigkeit als chirur-
 gischer Assistenzarzt am Krankenhaus
 Nordwest in Frankfurt/Main

Erklärung:

Hiermit erkläre ich, daß ich die
vorliegende Arbeit selbständig
angefertigt und keine weiteren
Hilfsmittel außer den genannten
in Anspruch genommen habe.

Bruchköbel, den 15.8.80

G. H. K. K. K.

